Faculté de Médecine Saint-Antoine Paris

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1973 N° 50

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplome d'Etat

par

BONDEUX Dominique

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Décembre 1941 à Paris

-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-:-

LA FIEVRE TYPHOIDE DE L'ENFANT
ASPECT ACTUEL A PROPOS DE 57 OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur LAPLANE

Faculté de Médecine Saint-Antoine Paris

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1973 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplome d'Etat

par

BONDEUX Dominique

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Décembre 1941 à Paris

-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-:-

LA FIEVRE TYPHOIDE DE L'ENFANT
ASPECT ACTUEL A PROPOS DE 57 OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur LAPLANE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

A CAROLINE, CECILE ET MARIE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0012

A Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre admiration et de notre respect

A Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI

Médecin de l'Hôpital Trousseau

En témoignage de notre admiration pour l'étendue et la qualité de son savoir.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.C. JOB

Médecin de l'Hôpital St-Vincent de Paul

En témoignage de notre reconnaissance

pour la qualité de son enseignement

Au Professeur Agrégé F. ALISON

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

En témoignage de notre respectueux attachement .

A Monsieur le Docteur C. FAURE

Médecin Radiologue de l'Hôpital Trousseau

Que nous remercions pour la qualité

& la finesse de son enseignement

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LASFARGUES

En témoignage de notre
reconnaissance pour son amical
enseignement

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur R. PERROT

Monsieur le Docteur J. WEIL

Monsieur le Professeur Agrégé F.ALISON

Monsieur le Docteur P. GRENET

Monsieur le Docteur C. FAURE

Monsieur le Professeur Agrégé C. POLONOVSKI

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Professeur Agrégé J.C. JOB

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur J.L. LORTAT-JACOB

Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

Monsieur le Professeur R. MALLET

Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Professeur M. LAMY

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Docteur J. NOUAILLE †

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	CAROLI J.	Médecine
	CATINAT J.	cardiologie
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHALUT J.	Radiologie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie Infantile
	CONTAMIN Fr.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	DRY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GIRARD F.	Physiologie
	GOSSET J.	Chirurgie
	GOLVAN J.J.	Parasitologie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LE LORIER G.	Obstétrique

MM.	LOEPER J.	Médecine expérimentale-immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl;	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT J	Bactério-Virologie
	CHAPUT A.	Stomatologie
	DUHAMEL G.	Hématologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie
	PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES

MM. AKOUN G.	Médecine
ARON D.	Ophtalmo
AMSTUTZ P.	Réanimation
APOIL A.	Orth. Traum.
ARDAILLOU R.	Physiologie
ATTAL	Pédiatrie
BAUX S.	Chirurgie
BOURY G.	Pharmacologie
CHOUARD CL.	O.R.L.
CLOAREC M.	Médecine
COMBRISSON A.	Hématologie
DECROIX G.	Pneumo-Phtisio
DELIGNE G.	Anesthésiologie
DOYON D.	Radiologie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique
GAUTHIER H.	Physiologie
GRUNER M.	Chirurgie infantile
GUILMET Cl.	Anesthésiologie
GUIRAUDON G.	Anatomie
HERMAN D.	Médecine
HUGUET Cl.	Chirurgie
HUGUIER M.	Chirurgie
KRULIK M.	Méd. Gle
LASFARGUES G.	Pédiatrie
LAUGIER A.	Radiologie
LEVY V.G	Médecine

MM.MALAFOSSE M.	Chirurgie
MENSCH B.	Biophysique
MERY J.Ph	Néphrologie
MIGNON F.	Néphrologie
NAJMAN A.	Hématologie
NICOLLE M.	Neurologie
OPOLON J.	Médecine
PAQUELIN F.	O.R.L.
PISSARRO B.	Méd. préventive
RAMPINI Cl.	Biochimie
RICHARDET J M	Pédiatrie
ROLAND J.	Anat. pathol.
SALAT J.	Obstétrique
SALMON J.	Hématologie
SANTARELLI J.	Obstétrique
WARGON M.	Méd. expérim.
WEINMANN S.	Bioohimie
WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS E	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie Biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie
	BRUEZIERE	Chirurgie
	CRISTOL	Cardiologie
	DUNET	Endocrinologie
	LOFFREDO	Obstétrique
	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie
	COUVREUR	Thérapeutique
	DES LAURIERS	Neurologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie
	HIVET	Chirurgie
	MIGNOT	Neurologie
	SAUVAN	Cardiologie
	VANNIER	Pneumologie

L'ambition de notre sujet n'a pas été de décrire la fièvre typhoïde chez l'enfant sous tous ses aspects et toutes ses formes. Il s'agit d'un bien trop vieux sujet : devons-nous rappeler ceux qui nous ont si magistralement décrit la maladie en passant par Bretonneau, Trousseau et Reilly ?

Nous avons seulement désiré, à l'occasion de malades récemment hospitalisés et particulièrement intéressants, reprendre les observations de fièvre typhoïde de l'enfant dans un Service parisien de Pédiatrie générale. Ainsi, 57 cas, s'étendant sur 12 ans, ont été retenus ; nous avons tenté d'en dégager les aspects actuels et éventuellement les aspects pratiques.

Nous étudierons certes les aspects cliniques multiples que peut revêtir la maladie, et ses complications. Le diagnostic biologique sera étudié sous tous ses aspects, en particulier ses difficiles problèmes d'interprétation. Nous terminerons par les possibilités thérapeutiques actuelles en insistant pour conclure sur l'aspect nouveau, mais peut-être redoutable pour l'avenir, présenté par les résistances encore rarissimes des germes aux thérapeutiques actuelles. /

MATERIEL D'ETUDE :

- Dossiers étudiés : Nous avons repris tous les dossiers d'enfants hospitalisés dans le Service du Professeur Laplane du 1er Janvier 1960 au 1er Octobre 1972. Nous n'avons retenu que les cas de fièvre typhoïde dûment authentifiés par une preuve bactériologique, éliminant de nombreux dossiers où le diagnostic clinique fort probable n'avait cependant pas été confirmé par les examens de laboratoire. Nous avons conservé, malgré tout, deux observations où le diagnostic clinique nous paraît trop indiscutable pour les repousser, malgré des explorations biologiques négatives ou insuffisantes. Ces deux dossiers nous permettront d'ailleurs une discussion du diagnostic plus intéressante. 57 cas ont dont été retenus : ce chiffre est loin d'être négligeable pour un Service de Pédiatrie générale.

- REPARTITION SELON LE SEXE, L'AGE, L'ANNEE -

Répartition :

. selon le sexe, elle montre chez l'enfant une assez nette prédominance du sexe masculin ; 34 cas sur 57 donc 60% de garçons pour 40% de filles.

. selon l'âge : il est bien difficile de retenir une tranche dâge où la maladie prédomine particulièrement. La maladie peut se rencontrer très tôt dans les premiers mois de la vie et ce jusqu'à lâge adulte. Ainsi dans 20 cas (30%), il s'agit d'enfants de moins de 5 ans, et sur ces 20 enfants, dans 8 cas, l'âge est inférieur à 2 ans.

A ce sujet nous insisterons donc sur la fréquence de la fièvre typhoïde chez le nourrisson de moins de 2 ans, tout comme dans les autres tranches d'âge. Et comme à cet âge la symptomatologie est plus trompeuse qu'ailleurs, il faudra savoir y penser devant une "gastro-entérite" trainante, accompagnée de signes souvent bien frustes. En effet il ne faudra pas compter sur des notions épidémiologiques qui sont souvent absentes.

.../...

- selon les années : nous assistons à une diminution sensible du nombre annuel de fièvre typhoïde. Ainsi, alors que six à sept fièvres typhoïdes étaient hospitalisées annuellement entre 1960 et 1966, ce chiffre a depuis diminué de moitié. Que cependant cette apparente diminution ne nous fasse pas croire à la disparition totale de la maladie. Rappelons que chaque année 2 000 cas de fièvre typhoïde sont déclarés en France tant pour les adultes que pour les enfants.

Certes pour la majorité des médecins et de l'opinion, la remarquable efficacité thérapeutique apportée par le Chloramphénicol dispense de la vaccination antityphique. Ce refus de vaccination devra être tempéré selon les régions d'endémie dans lesquelles on peut éventuellement être appelé à séjourner. Parmi nos enfants atteints, aucun n'avait été vacciné sauf un qui avait été vacciné de façon satisfaisante cinq ans auparavant.

EPIDEMIOLOGIE

Nous ferons un court rappel épidémiologique de notre expérience. Nous n'avons eu aucune épidémie, mais seulement des cas sporadiques, comme c'est le plus souvent la règle maintenant.

- Sur 57 cas :

- 41 se sont déclarés et ont probablement été contractés dans la région parisienne.

- dans 4 autres cas il s'agit d'autres régions de France, soit au total 45 cas sur 57 en France Métropolitaine.

Les autres cas ont été contractés à l'étranger et ce type de contamination devrait être d'autant plus fréquent que les contacts avec les pays du pourtour méditerranéen augmentent à l'occasion des vacances et des déplacements des travailleurs immigrés.
En effet, sur les 12 cas restants : 4 cas ont été contractés en Afrique du Nord, 3 en Espagne, 4 en Italie du Sud, et un au Portugal.

La fièvre typhoïde en France et dans la région parisienne existe toujours. Il faut noter l'extrême difficultés dans ces cas sporadiques à cerner l'origine de la maladie, d'autant que les tentatives de recherche épidémiologique ont souvent été timides.

Il faut insister sur les 12 cas (20%) de fièvre typhoïde contractée dans les pays du bassin méditerranéen le plus souvent à l'occasion des vacances. Répétons ici que si la vaccination systématique peut difficilement être prônée, celle-ci peut par contre être plus fermement conseillée en cas de séjour dans des pays où la maldie est fréquente à l'état endémique.

Dans notre série d'observations l'origine exacte de l'infextation typhique est assez mal précisée : sur les 57 cas, on retrouve 7 fois seulement avec certitude la notion d'absorption de crustacés. Dans d'autres cas, on a pu incriminer tel ou tel aliment sans aucune preuve. Dans deux cas, des aliments glacés de préparation artisanale ont cependant pu être retenus avec des raisons assez sérieuses.

.../...

Enfin, la notion de fièvre typhoïde a pu être suspectée sur des notions épidémiologiques : dans un cas, la notion de fièvr typhoïde chez trois malades de l'entourage (en Algérie) a conduit à évoquer le diagnostic ; dans un autre cas, il s'agit de deux frères : le frère cadet a été hospitalisé une semaine après l'aîné ; mais le diagnostic ne posait alors pas de doutes.

Telle est notre expérience. Il faut reconnaître qu'elle ne nous permet pas de nous faire une idée très complète des conditions d'épidémiologie. Nous avons recherché dans la littérature récente quelques éléments plus généraux. Sur le plan épidémiologique il faut noter tout d'abord qu'il n'existe plus d'épidémie typhique importante. Certes les mesures d'hygiène que l'on peut appliquer ne sont pas sans faille, et il peut encore exister des épidémies telles que celle de Zermatt en 1963 où il y eut 300 cas de fièvre typhoïde ou celle d'Aberdeen en 1965 où 507 cas furent retenus. Chaque année on note 2 000 cas de fièvre typhoïde en France (enfants et adultes), mais dans l'immense majorité il s'agit de cas sporadiques isolés ou sous forme de foyers plus ou moins localisés. La maladie est certainement beaucoup plus fréquente dans certaines régions côtières que dans la région parisienne.

Rappelons que chez l'enfant, comme chez l'adulte, la contamination peut se faire soit directement, soit par l'intermédiaire d'un vecteur.

- La contamination directe est à l'origine de cas sporadiques ou de petites épidémies très localisées dans l'entourage immédiat des malades : les règles d'hygiène particulièrement rigoureuses seront toujours de mise.

Il faut savoir le risque parfois redoutable représenté par certains porteurs chroniques connus ou méconnus ; leur pouvoir de contamination peut être d'autant plus important qu'ils exercent une profession les mettant en contact avec les produits alimentaires.

- La contamination peut être aussi indirecte, conditionnant le plus souvent l'éclosion de grandes épidémies : ce type de transmission est surtout l'apanage des pays à hygiène défaillante. L'eau est en effet l'agent de transmission par excellence des bacilles typhiques. Cependant de plus en plus l'eau subit une épuration qui fait perdre de son pouvoir contaminateur à un eau éventuellement souillée. Outre l'eau, la contamination indirecte peut se faire par les coquillages et fruits de mer qui sont consommés crus ; ce type d'infestation représente la voie principale de transmission de la fièvre typhoïde. Citons à titre maintenant presque historique la contamination par le lait cru, non bouilli, le fromage frais, crème fraîche ou glacée. Ces conditions d'infestation sont assez rares en France et sont plus le fait de régions sous-développées sur le plan de l'hygiène et du développement socio-économique. De toute façon c'est en période estivo-automnale, période de chaleur, que ces conditions peuvent éventuellement être remplies.

ETUDE CLINIQUE

A - SIGNES DE DEBUT

Nous avons pu suffisamment tirer de conclusions pour envisager les nombreux aspects sous lesquels peut se présenter la maladie.

Le mode de début fébrile :

- Dans 22 cas, la fièvre est à début brutal : fièvre à 39°-40° généralement atteinte en 24-48 heures (39%).
- Dans 9 cas, la fièvre est à son maximum en 3-4 jours (15%)

Ainsi dans plus de la moitié des cas, la fièvre est déjà à 40° en 4 jours au maximum, et le plus souvent plus rapidement (54%). On voit déjà que l'enfant présente une progression thermique différente de la classique courbe thermique régulièrement ascendante du 1er septénaire.

- Dans 19 cas (33%), cependant, se retrouve cette éventualité où la fièvre progressivement croissante n'atteint 39°-40° qu'en 5 à 7 jours au minimum.
- Dernière éventualité, dans 7 cas (13%), la fièvre peut être d'emblée oscillante ou très irrégulière immédiatement, posant des problèmes de diagnostic très difficiles.

Autre signe bien classique accompagnant la fièvre : c'est la dissaciation fièvre-pouls, fréquente chez l'adulte, mais rare chez l'enfant.

Hormis le début fébrile, nous allons envisager la symptomatologie de début la plus souvent rencontrée :

Le plus fréquemment c'est l'altération de l'état général qui domine le tableau, sous toutes ses formes : il est souvent difficile de faire la distinction entre une asthénie, un abattement, un tuphos léger ou important. On relève :

- une asthénie dans 26 cas

- un abattement dans 7 cas
- un tuphos léger avec somnolence dans 7 cas
- un tuphos important dans 4 cas.

Ainsi dans 33 cas sur 57, l'asthénie ou l'abattement, de toute façon une altération de l'état général, domine le tableau clinique. Et dans 11 cas sur 57, est noté un tuphos léger (7 cas) ou profond (4cas).

Parmi les autres signes cliniques les plus fréquemment rencontrés :

les céphalées : 23 fois (40%) : signe bien classique de la fièvre typhoïde.

les vertiges ne sont signales que 3 fois. Il s'agit là encore d'une notion pourtant classique, mais difficile à objectiver chez l'enfant.

l'anorexie : on y insiste dans 18 cas. Elle est souvent la cause de :

l'amaigrissement qui est noté dans 10 cas pouvant même conduire dans 3 cas à de véritables états de déshydratation, tant du fait de l'anorexie que des troubles digestifs associant diarrhée et vomissements.

les troubles du transit : naturellement on insiste sur

- la diarrhée, mais elle n'est ni ocre ni jus de melon ; elle est décrite 24 fois (43%).
- mais la constipation est un signe sur lequel nous devons maintenant bien insister car elle se rencontre 17 fois (29%). La constipation non seulement ne doit pas faire rejeter le diagnostic, mais doit bien au contraire être un argument en sa faveur.
- Enfin, les nausées ou les vomissements sont notés dans 24 cas (42%).

Parmi les signes digestifs retrouvés à l'examen, nous insisterons sur les douleurs abdominales qu'elles soient spontanées ou provoquées, 23 cas (40%), tandis que le météorisme abdominal et le gargouillement de la fosse iliaque droite sont notés dans 12 cas (20%).

.../...

• l'examen de l'abdomen dans cette période initiale ne montre une splénomégalie que dans 6 cas (10%), de même que les taches rosées, tandis que la langue saburrale est notée dans une dizaine d'observations.

Voici pour les signes fonctionnels et les signes d'examen habituels. Nous relèverons cependant d'autres signes fréquemment rencontrés :

• des signes rhino-pharyngés ou des angines dans 16 cas (28%). Ils peuvent être soit évoqués comme signes d'accompagnement dans un contexte évocateur, soit être considérés comme élément principal.

• une symptomatologie pseudo grippale associant céphalées, myalgies, arthralgies dans 7 cas.

• une symptomatologie pulmonaire avec toux plus ou moins sèche et des râles bronchiques mal systématisés dans 5 cas.

• des signes hémorragiques sont décrits 6 fois :

- 4 fois une épistaxis
- 1 fois des gingivorragies
- 1 fois un méloena inaugural

• des signes méningés ont été prédominants dans 3 cas, conduisant chaque fois à pratiquer une ponction lombaire toujours normale. En outre, devant l'absence de diagnostic avec, ou sans, suspicion de syndrome méningé, l'exploration du liquide céphalo-rachidien fut souvent effectuée.

• des signes rénaux ont pu être notés dans de rares cas : une hématurie, une albuminurie, une infection urinaire.

Le début de la fièvre typhoïde chez l'enfant est donc loin d'être stéréotypé, certainement plus trompeur que chez l'adulte. Nous avons considéré comme phase de début le temps qui s'est écoulé entre le début des symptomes et la période d'hospitalisation, soit entre 5 et 10 jours. Avant d'envisager quelques observations permettant de mieux comprendre les difficultés à poser un diagnostic au début, nous rappellerons quels avaient été les diagnostics évoqués le plus souvent

.../...

par le médecin traitant sur les premiers signes cliniques, sans aucun rapport bactériologique.

Sur les 57 enfants, le diagnostic de fièvre typhoïde avait été porté ou très fortement suspecté 14 fois. Pour les autres observations : 18 fois la symptomatologie s'est résumée, pour le médecin traitant, à une fièvre soit isolée, soit inexpliquée, ou résistant à différents antibiotiques. Dans cinq cas, est évoqué un syndrome chirurgicale. Quatre fois le diagnostic porté sera celui d'angine ou de rhino-pharyngite.

Le tableau a pu être celui d'une gastro-entérite commune, et nous verrons qu'un certain nombre de fièvre typhoïde du jeune enfant peuvent prendre cet aspect. Elles peuvent même passer inaperçues, masquées par une antibiothérapie prescrite en l'absence d'examens bactériologiques. Ce diagnostic a été porté dans trois cas, parmi lesquels au moins un des enfants ne présentait aucun signe clinique inquiétant puisqu'il a été hospitalisé avec le diagnostic de "cas social".

Enfin, de nombreux diagnostics ont pu être évoqués, qu'il s'agisse trois fois de méningite, deux fois de tableau pseudo-grippal, deux fois de pneumopathie, enfin dans deux observations le diagnostic évoqué est celui de maladie d'Osler. A titre encore plus rare, ont pu être évoqués des diagnostics comme ceux d'infection urinaire, d'otite, d'accès palustre. On constate devant la diversité des diagnostics envisagés avant l'hospitalisation combien la fièvre typhoïde peut chez l'enfant prendre des aspects trompeurs.

L'étude de quelques observations nous permettra donc de passer en revue un certain nombre de modes de début.

1/ Les débuts simulant une urgence chirurgicale et plus particulièrement un syndrome abdominal douloureux et hémorragique :

- Obs. N° 16 - AIG... Françoise est âgée de 5 ans et demi quand

brutalement le 16.1.1962 la fièvre s'allume à 38° accompagnée d'une rhino-pharyngite pour laquelle est prescrite un simple traitement symptomatique. Cinq jours plus tard la fièvre reprend tandis que s'installent asthénie et douleurs abdominales qui redoublent d'intensité dans les 48 heures suivantes ; la température atteint 40° et les vomissements s'installent.

Et 9 jours après le début des symptomes suirvient un meloena. Ce premier accident hémorragique ne conduit pas à l'hospitalisation, mais le médecin traitant, suspectant peut-être le diagnostic, prescrit du Chloramphénicol. Cependant le lendemain un nouveau meloena survient tandis qu'une numération - formule sanguine montre une anémie importante à 2 810 000 globules rouges et une leucocytose à 6 700 blancs dont 81 % de polynucléaires. L'enfant après 10 jours d'évolution est adressée dans un Service de Chirurgie : l'enfant est abattue, la fièvre à 38°, l'anémie intense (2 110 000 globules rouges). L'abdomen est douloureux dans son ensemble, on note l'absence d'hépato et de splénomégalie. On signale un gargouillement des deux fosses iliaques tandis que le toucher rectal non douloureux ramène du sang noirâtre. Le tableau fait alors évoquer au Chirurgien un diverticule de Meckel ou une fièvre typhoïde : l'enfant sera naturellement transfusée, et c'est ce dernier diagnostic qui sera bien vite confirmé.

- Obs. N° 54 - LEF... Patrick. C'est ici encore un syndrome abdominal douloureux simulant une urgence chirurgicale et conduisant à l'intervention. Il s'agit d'un enfant de 12 ans. Le 4 Août 1971, on relève l'ingestion de moules. Le 15 Août, la fièvre est à 39°. Des douleurs abdominales avec vomissements et diarrhée apparaissent. L'abdomen alors examiné montre une défense nette à droite et l'on parle, devant ce syndrome douloureux abdominal de la fosse iliaque droite, d'appendicite. L'enfant sera opéré et l'examen macroscopique de l'appendice ne montrera qu'une simple congestion. Faute d'un examen anatomo-pathologique il fut impossible de savoir s'il s'agissait d'une véritable appendicite typhique ou d'une erreur de diagnostic. Dans les jours suivants, le tableau clinique se complètera suffisamment pour affirmer le diagnostic.

.../...

-Une dernière observation N)9, celle de l'enfant AMA...Joseph, associe fièvre, douleurs abdominales, vomissements et constipation, pouvant en imposer pour un syndrome abdominal chirurgical. L'évolution dans les heures suivantes, en complétant le tableau clinique, permet d'effectuer le diagnostic. Rappelons seulement que la constipation initiale est un signe de valeur, qui ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

2/ Les débuts simulant une gastro-entérite commune du nourrisson.

Nous avons vu la fréquence relative de la fièvre typhoïde chez le nourrisson. Nous insisterons donc, dans les deux observations suivantes, sur l'aspect initial trompeur que peut revêtir la maladie.

- Obs. N° 58 - BRI... Didier, âgé de 4 mois, est hospitalisé le 22.8.1972 pour diarrhée aigue sanglante depuis 24 heures, sans fièvre. Les selles deviennent liquides et sanglantes en 24 heures tandis que la fièvre s'allume à 39°7 : donc instauration brutale d'une diarrhée fébrile et sanglante, accompagnée de vomissements sans altération de l'état général. Quand l'enfant est hospitalisé, rien ne fait évoquer le diagnostic de fièvre typhoïde. Une coproculture est effectuée en insistant sur la recherche de salmonelle sachant le caractère sanglant des selles. Les coprocultures resteront négatives tout au long de l'évolution, mais devant la persistance des selles liquides, malgré un traitement de Colistine per os, et devant la réapparition de clochers fébriles, un séro-diagnostic effectué au 10ème jour sera positif au Para B (BO 1/100 BH 1/200).

Cet exemple montre combien on devra se méfier d'une salmonellose devant une diarrhée sanglante du nourrisson. Il faut reconnaître cependant que le diagnostic de fièvre typhoïde n'est certainement pas, malgré cette observation, un diagnostic qui vient immédiatement à l'esprit chez un enfant de 4 mois, vivant en 1972, à Paris, dans des conditions sanitaires très correctes. L'origine de la contamination dans cette observation n'a malheureusement pas pu être déterminée.

- Obs. N°43 - ORT... Anne-Marie, née le 17.10.1965, est un autre exemple de début sous le signe d'une gastro-entérite du nourrisson : l'enfant est âgée de 15 mois. La maladie débute le 16.1.1967 par une anorexie qui devient rapidement totale tandis que la fièvre s'allume pour atteindre 39° après trois jours d'évolution, et que s'installe la diarrhée faite de selles fétides. Le médecin traitant parle justement de gastro-entérite fébrile et demande l'hospitalisation pour des considérations socio-familiales.

Et cette impression est confirmée à l'admission : on constate qu'il n'y a pas de déshydratation, que l'examen clinique est normal. Un traitement de Colistine par voie buccale est alors prescrit après avoir effectué une coproculture. Puis dans les quatre jours suivants la diarrhée persiste de même que la fièvre en plateau à 40°. Parallèlement 10 200 globules blancs sont comptés avec 76% de polynucléaires neutrophiles. La coproculture est et restera négative. Devant la persistance de cet état fébrile sont pratiqués un culot urinaire, une ponction lombaire, qui se révèlent normaux. Après six jours d'hospitalisation on effectue des hémocultures qui vont apporter la clé du diagnostic : Salmonella Typhi. Ainsi donc, tout a débuté par une gastro-entérite fébrile, banale, qui n'a inquiété que par sa persistance, sa prolongation, sans qu'aucun signe d'examen ni aucun signe clinique de gravité ne permette d'évoquer plus précocément le diagnostic.

3/ Ce peut être soit une fièvre isolée, soit une fièvre inexpliquée.

- Obs. N° 36 - L'enfant SOU... Laurent est âgé de 6 ans quand débute l'observation le 15.8.1965 ; il est alors en vacances en Espagne, une fièvre survient brutalement à 40° et se maintient pendant trois jours : elle est oscillante, irrégulière, s'accompagnant de sueurs abondantes, sans aucun autre signe clinique. A ce syndrome fébrile de trois jours, fait suite une apyrexie de trois jours, puis une reprise de la fièvre. Les médecins consultés parlent de syndrome viral.

.../...

Le 3 Septembre 1965, après 20 jours d'évolution fébrile, l'enfant retourne en France, tandis que la fièvre est à 39°-40°, et que le seul signe clinique est l'asthénie. L'examen est toujours normal. Sans diagnostic précis, est alors prescrit un traitement de Tétracycline entraînant une chute thermique, mais de courte durée. Et le 9 Septembre 1965 l'enfant est hospitalisé pour bilan d'une fièvre isolée avec asthénie.

L'examen clinique est très pauvre : il montre seulement une splénomégalie, tandis que l'on compte 7 200 globules blancs avec 74% de polynucléaires. Ces deux éléments, associés à un séjour récent en Espagne, sont alors suffisants pour évoquer le diagnostic de fièvre typhoïde, et cela malgré l'absence de tout signe digestif. Le diagnostic biologique se confirmera rapidement. Nous aurions pu décrire de nombreux cas de fièvre isolée. Nous avons choisi celui-ci parce qu'il nous a paru éloquent par la pauvreté clinique : la fièvre était vraiment isolée. En fait, dans de nombreux cas, les enfants hospitalisés avec le diagnostic de fièvre isolée ou résistante aux antibiotiques (sans diagnostic préalable) présentaient le plus souvent quand l'interrogatoire et l'examen clinique étaient repris plus à fond de nombreux éléments qui, s'ils ne pouvaient à eux seuls emporter le diagnostic, enrichissaient le tableau clinique, pour ne plus le réduire à une fièvre isolée. Il n'est pas exceptionnel de retrouver la notion de céphalées, d'épistaxis, d'obnubilation plus ou moins importante. Certes, il n'existe pas de diarrhée, mais la constipation doit être considérée comme un excellent signe de début de fièvre typhoïde chez l'enfant.

4/ Dans un autre cas, le diagnostic difficile a fait évoquer à juste titre une maladie d'Osler.

- Obs. N° - HIV... Olivier est âgé de 4 ans et demi quand débute l'histoire, le 10 Novembre 1965, en Algérie, par une poussée fébrile avec rhino-pharyngite évoluant spontanément en 3 jours vers l'apyrexie. L'examen clinique est pauvre, hormis un souffle systolique connu depuis la naissance et attribué à une CIA probable. Huit jours plus tard : reprise de la fièvre,

.../...

persistance de la toux, anorexie. On note l'existence de râles bronchiques et l'on parle de bronchite que l'on traite par l'Erythromycine. Deux semaines après le début des signes, la fièvre est persistante, les signes pulmonaires toujours signalés, la formule blanche montre 54% de polynucléaires pour 7 CCC globules blancs. Et, sans aucun argument diagnostique, devant cette fièvre trainante avec quelques signes pulmonaires, un traitement de Chloramphénicol est institué à raison de 2,5 cg/kg de poids et par 24 heures. Le lendemain, alors que la fièvre persiste, le médecin traitant note que le souffle systolique lui parait modifié, et évoque le diagnostic d'endocardite. La démarche consistant à associer fièvre isolée à une cardiopathie organique pour suspecter une endocardite bactérienne paraissait une attitude logique. L'évolution a cependant montré qu'il n'en était rien et qu'il s'agissait d'une fièvre typhoïde, mais le diagnostic devait se discuter.

Nous avons vu que l'aspect initial de la fièvre typhoïde peut simuler un tableau grippal, méningé, mais nous ne nous y attarderons pas. Nous insisterons plus particulièrement sur quelques aspects.

5/ Il peut s'agir d'une symptomatologie urinaire et rénale.

- Obs. N° 41 - L'enfant NIA... Yves a 4 ans et demi quand, le 1.6.1966, les premiers signes cliniques de la maladie se traduisent par une rhino-pharyngite avec dans les jours suivants un clocher fébrile à 40° : un examen cyto-bactériologique des urines alors effectué en ville révèle, mais sans plus de précision, l'existence d'une infection urinaire certaine, puisque pyurie et bacille Gram négatif sont alors notés, de même qu'une albuminurie. L'infection urinaire qui semble la cause de la fièvre est alors traitée par l'association Pénicilline - Colistine.

C'est ainsi qu'après 8 jours d'évolution l'enfant est hospitalisé avec une fièvre oscillante en rapport, semble-t-il,

.../...

avec une infection urinaire associant pyurie et bacille Gram négatif reconnu, mais non identifié : ce diagnostic semble devoir être retenu. Si l'on ne retrouve plus de bactériurie, une leucocturie est encore notée, et l'on continue l'association antibiotique commencée.

La fièvre persistant malgré le traitement, à titre systématique, est pratiquée une hémoculture, ainsi qu'une coproculture, devant l'apparition de selles molles. Ces deux derniers examens vont révéler positifs à para B.

La symptomatologie urinaire et rénale est connue depuis longtemps : c'est le classique "néphro-typhus". Une autre observation mérite d'être signalée par son début trompeur rénal.

- Obs. N° 28 - SEL... Sylvain est âgé de 5 ans quand débutent les premiers signes, le 6.4.64 : la fièvre s'allume brutalement à 40° tandis que sont notées des rachialigies intenses dans un tableau d'obnubilation et de prostration. L'hospitalisation est motivée par la suspicion d'un syndrome méningé : la ponction lombaire est normale.

Dans les jours suivants, la fièvre persiste isolée ce qui conduit à pratiquer des hémocultures répétées. On note peu après des urines hématuriques (102 500 hématies au compte d'Addis) tandis que la vitesse de sédimentation est à 36/76. Ainsi après une semaine d'évolution se pose le diagnostic d'une hématurie en climat fébrile, et l'on évoque le diagnostic de **glomérulonéphrite aigue**. On est cependant frappé, pour un tel diagnostic, par l'importance et la durée de la fièvre et par l'absence d'hyperleucocytose puisqu'il existe 6 800 globules blancs avec 51% de polynucléaires. Ce doute dans le diagnostic va d'ailleurs être confirmé par le résultat tardivement connu des hémocultures révélant la présence des bacilles d'Eberth.

Pour terminer ce chapitre des débuts trompeurs, qui sont en fait autant de formes cliniques et de problèmes de diagnostic, nous évoquerons chaque fois par une courte observation un aspect particulier :

.../...

6/ Début simulant une pneumopathie

- Obs. N° 44 - BLA... Gérard est âgé de 6 ans. Le 1er Août 1967, dans un climat asthénique, est notée une toux sèche tandis qu'en 48 heures à peine la fièvre s'élève à 39°5. A cette toux s'associent des vomissements, un abattement et le diagnostic d'infection pulmonaire est évoqué : l'examen clinique semblait alors négatif hormis la présence de râles bronchiques aux deux bases. Cependant, après une courte semaine d'évolution, le diagnostic de fièvre typhoïde sera suspecté sur l'apparition de taches rosées et d'une splénomégalie. La biologie confirmera vite cette impression clinique.

7/ Problème posé par une leucopénie initiale pseudo-hémopathique.

- Obs. N° 20 - L'enfant ALT... Yveline a 9 ans et demi quand, le 5.11.1962, la fièvre est à 40° brutalement ; le diagnostic porté est celui d'angine érythémato-pultacée et le traitement prescrit des Sulfamides, après deux jours de Chloramphénicol. Malgré cette Sulfamidothérapie la fièvre persiste tandis que s'installent asthénie, anorexie et vomissements : l'enfant est hospitalisé le 24.1.1962 après 19 jours d'évolution fébrile.

D'emblée seront effectué hémoculture, séro-diagnostics, mais en attendant leurs résultats on est frappé par l'existence d'une leucopénie : il existe en effet 2 800 globules blancs pour 56% de polynucléaires, soit environ 1 500 polynucléaires. On discute même l'indication d'une ponction sternale craignant une éventuelle hémopathie : elle est pratiquée, elle est normale. Mais dans les heures qui suivent le diagnostic est affirmé bactériologiquement et le traitement rapidement débuté.

8/ Dans une observation l'aspect fébrile a pu faire évoquer un paludisme

- Obs. N°18 - REB... Jacques. Le 29.6.1962, l'enfant qui

a 6 ans présente des douleurs abdominales, des vomissements, une fièvre à 38°. L'enfant ayant alors séjourné 6 mois auparavant à Casablanca, la mère pense qu'il s'agit d'un accès palustre et donne d'lle-même de la Nivaquine à son enfant. Les jours suivants la fièvre persiste accompagnée de vomissements et d'asthénie. Le médecin traitant alors appelé entérine les conclusions maternelles et confirme la thérapeutique. Au bout d'une semaine, devant la persistance de la fièvre, il faudra se rendre à l'évidence, hospitaliser l'enfant car il présente une fièvre à 38°5, une asthénie intense, une langue saburrale, pas de splénomégalie, mais des taches rosées.

9/ Mais pour terminer ces débuts plus ou moins typiques de fièvre typhoïde, nous rappellerons qu'un aspect bien classique ne posant pas de problèmes existe aussi.

- Obs. N° 51 - ABI... Philippe a 12 ans et demi. Il est hospitalisé le 19.9.1970 parce qu'après un séjour récent en Italie et absorption de crustacés il présente depuis trois jours une fièvre à 38°-39°, des céphalées tenaces, une dissociation de pouls. Cette symptomatologie survient donc 15 jours après un séjour en Italie, alors qu'un frère vient d'être hospitalisé quelques jours auparavant pour une fièvre typhoïde. Tout est réuni pour faire le diagnostic d'autant que l'examen note un léger tuphos, une langue saburrale, une splénomégalie, une fosse iliaque droite légèrement sensible, et enfin l'émission de selles liquides.

Tout est donc réuni : - une symptomatologie clinique évocatrice
- des notions épidémiologiques certaines.

Ainsi le mode de début est très variable : s'il est souvent progressif il peut être très brutal avec une fièvre à son maximum en moins de 3 ou 4 jours. Nous ne répéterons pas la symptomatologie classique ni les nombreux masques moins classiques que peuvent revêtir les formes initiales. Disons seulement que la tâche du clinicien est certainement plus difficile, car les

.../...

cas sont sporadiques, imprévisibles : les notions épidémiologiques font trop souvent défaut.

Répétons seulement la difficulté poser le diagnostic de fièvre typhoïde chez le nourrisson tant la symptomatologie est trompeuse : elle peut se cacher derrière une simple gastro-entérite trainante sans entraîner obligatoirement une altération inquiétante de l'état général. En présence de tels tableaux, le diagnostic est donc bien souvent méconnu et une antibiothérapie à l'aveugle souvent instituée. Dans certains cas, il s'agit d'une antibiothérapie spécifique à base de Chloramphénicol, mais à dose insuffisante, masquant les symptomes et retardent le diagnostic. Parfois, cependant, il s'agira d'une antibiothérapie non spécifique (Tétracycline par exemple) prescrite à l'occasion d'une rhino-pharyngite qui n'entraînera qu'une simple rémission de la fièvre avant une nouvelle poussée de la symptomatologie.

B - SIGNES CLINIQUES DE LA PERIODE D'ETAT

Nous ne ferons que citer les éléments les plus souvent rencontrés avant d'envisager deux observations particulièrement intéressantes qui nous permettront de faire la liaison avec le problème des complications de la fièvre typhoïde. Rappelons que nous n'avons pas divisé la maladie en septénaire mais schématiquement en période de début et période d'état, la frontière entre ces deux époques étant le plus souvent réalisée par l'hospitalisation qui s'effectue vers le 8ème-10ème jour de la maladie.

Nous ne retrouverons certainement pas le tableau typique de la fièvre typhoïde tel qu'il peut être décrit chez l'adulte : ainsi le tuphos est relativement rare, les complications sont peu fréquentes, et aucune évolution mortelle enfin n'a été à déplorer. Certes, la fièvre est présente dans tous les cas, et si dans 37 cas elle est en plateau (65%) elle est oscillante ou irrégulière dans les vingt autres (35%). Devant tout syndrome fébrile, il est de bonne règle de prendre le pouls et d'en

.../...

noter la fréquence : la dissociation du pouls n'est notée que 11 fois (20%).

Les frontières entre l'asthénie, l'abattement, le tuphos léger ou le tuphos profond sont bien difficiles à tracer. On constatera la relative rareté du tuphos chez l'enfant :

- l'asthénie et l'abattement sont notés dans 11 cas (19,5%)
- un tuphos léger en fait à la limite de l'abattement est noté dans 9 cas (15,5%)
- un tuphos important n'est noté que dans 4 observations.

Parmi les autres signes cliniques les plus fréquemment rencontrés, citons la céphalée 12 fois, lanorexie 6 fois. Sur le plan digestif la diarrhée est signalée dans 21 cas seulement à la période d'état (37%), tandis que la constipation l'est dans 6 cas (10%), les vomissements seulement 4 fois, ce qui paraît assez peu. Ainsi si la diarrhée est le symptome majeur, la constipation, signe trompeur, n'est pas à négliger.

Quant aux signes d'examens, nous ne ferons que les énumérer avec leur fréquence relative :

- les taches rosées sont retrouvées dans 26 cas (45,5%)
- la splénomégalie dans 25 cas (45%)
- la langue saburrale dans 18 cas (30%)
- Météorisme et douleurs abdominales 17 fois (30%)
- la fosse iliaque droite gargouillante 12 fois (21%)
- l'hépatomégalie dans 6 observations (10%)

Ainsi dans près de la moitié des cas sont retrouvés les classiques signes digestifs associant la diarrhée (ou beaucoup plus rarement mais de façon significative la constipation) à deux signes d'exmen de la paroi abdominale : la splénomégalie et les taches rosées.

D'autres signes cliniques, dont certains sont réputés classiques ont été relevés : 9 fois il s'agit de signes rhino-pharyngés, 6 fois de signes pulmonaires assez mal systématisés,

.../...

3 fois des signes méningés ou du moins une raideur méningée ayant pu conduire à la ponction lombaire, enfin dans 4 cas on a noté des signes hémorragiques : 2 meloena (outre les meloenas inauguraux déjà décrits), une fois des gingivorragies, et une autre fois des épistaxis.

Après avoir rapidement rappelé ces différents aspects, nous nous sommes plutôt appliqués à étudier quelques observations intéressantes et à en apprécier le mode évolutif : c'est donc par la même évoquer le problème des complications.

Nous avons donc voulu rappeler l'histoire de deux enfants : il s'agit d'observations très évocatrices de la maladie et émaillées de complications intéressantes. Ces longues observations méritent cependant une étude complète.

- Obs. N° 56 - GAB... Armand est âgé de 6 ans et 9 mois et pèse 16 kg700 quand il est hospitalisé le 14 Janvier 1972. Les signes ont débuté le 5 Janvier 1972 par des douleurs abdominales non fébriles, une anorexie et des vomissements. Dans les jours suivants la fièvre s'allume à 39°5, les selles deviennent jaunâtres et fétides. Au 9ème jour le médecin appelé constate un état de prostration et de déshydratation qui, dans ce contexte fébrile, lui fait évoquer un état septicémique et demander l'hospitalisation.

En effet chez cet enfant fébrile depuis plus d'une semaine, anorexique, ayant présenté douleurs abdominales et vomissements, on décrit un état de déshydratation, le teint est toxique, il existe une splénomégalie, la fièvre est à 40°7, le pouls est à 120 : l'état septique est évident. A ce premier examen, outre la splénomégalie, on note une discrète hépatomégalie et l'existence de selles diarrhéiques fétides ; enfin on discute l'existence de taches rosées abdominales. Bien vite le diagnostic de fièvre typhoïde ne fait plus de doute et sans attendre les résultats l'enfant est traité par le Chloramphénicol en débutant par la dose de 1 centigramme par kilo de poids. Ce même jour (1er jour du traitement, mais 9ème jour d'évolution) on note une anémie à 3 160 000 et 6 000 globules blancs. Il n'est alors pas effectué de dosage des plaquettes. Le lendemain, le 15

.../...

Janvier (10ème jour d'évolution) la température est à 39°-40°, le tuphos à son maximum. On note une hyponatrémie à 129mEq/1 tandis que l'inogramme urinaire ne montre pas de fuite sodée. Cette hyponatrémie semble être en rapport avec les pertes digestives, insuffisamment compensées par l'apport sodé : il n'existe pas comme dans l'observation suivante de perte sodée urinaire.

Dans les 48-72 heures suivant l'installation du traitement à dose progressive, la fièvre persiste à 39°-40° ainsi que le tuphos, tandis que la tension artérielle est normale. Le 17 Janvier, au 3ème jour du traitement, au 13ème jour d'évolution, une perfusion d'albumine motivée par une protidémie à 55g/1, et dont l'indication peut être discutable, a été instituée : elle a été suivie d'une chute thermique brutale de 40° à 34°8, tandis que le pouls passait de 200 à 80, qu'il devenait irrégulier, et quele tuphos était à son maximum. Il n'existe pas de trouble notable de l'hémodynamique. L'électrocardiogramme montre l'existence de quelques extrasystoles supra-ventriculaires, avec un PR à 20/100 et une sus-dénivellation de ST. Trois problèmes se posent devant cette fièvre typhoïde après 72 heures de thérapeutique :

- le tuphos : présent en fait depuis le début et dont l'intensité est extrême
- la symptomatologie digestive et l'aspect pré-perforatif de l'abdomen associant une défense généralisée, une palpation douloureuse, des selles jaunâtres et fétides.
- enfin, une myocardite probable associant une bradycardie progressive, un allongement de PR, des troubles de la repolarisation.

Devant cette aggravation clinique apparente, il est décidé d'arrêter le Chloramphénicol pendant 24 ou 48 heures, rendant cette thérapeutique en partie responsable de l'aggravation de la symptomatologie. En outre, on discute l'indication des corticoïdes pour les rejeter compte tenu du problème digestif. Par contre, on prescrit naturellement de l'Isuprel. On se trouve ainsi devant une forme particulièrement sévère de fièvre typhoïde : le nombre de plaquettes qui chute à 35 000 en est un témoin.

.../...

Le 19 Janvier 1972, après 48 heures d'arrêt thérapeutique, la température est tombée à 38° et l'état général est incontestablement amélioré, sans qu'il soit possible de faire une relation de cause à effet entre cette amélioration et l'arrêt thérapeutique. On réintraduit le Chloramphénicol à dose très progressive, atteignant la dose maximum de 5cg/kg de poids en une semaine, et prolongeant le traitement à cette dose pendant 15 jours : trois jours après la reprise thérapeutique l'enfant est apyrétique, bien conscient, la splénomégalie régresse, les taches rosées ont disparu. L'évolution sera satisfaisante. Parmi les examens pratiqués, mettons à part un électroencéphalogramme effectué tardivement puisqu'après 3 semaines d'évolution et 10 jours environ de traitement : il montrait alors un "ralentissement diffus avec quelques éléments anormaux restant de voltage modéré". Sur le plan biologique le tableau ci-joint permet de constater la montée des antigènes H à un taux supérieur aux antigènes O. Par contre les antigènes H sont négatifs aux 32ème et 39ème jour ce qui est strictement impossible. Ceci doit être considéré comme une erreur de laboratoire ou de transcription, les anti-H restant longtemps à un taux élevé. Pour le reste du diagnostic biologique, nous voyons que l'hémoculture est positive au 9ème jour, la coproculture aux 10ème et 14ème jours. La numération - formule sanguine montre d'emblée une leucopénie, une anémie, mais insistons surtout sur cette thrombopénie qui est à 130 000 au 10ème jour, 45 000 au 14ème jour d'évolution et qui reviendra progressivement à la normale.

.../...

	NUMERATION FORMULE SANGUINE	COPRO CULTURE	SERO-DIAGNOSTIC	HEMOCULTURE
9è J	3 160 000 GR 6 000 GB			EBERTH
10è J	3 400 000 GR 7 200 GB 83% 130 000 Plaquettes	EBERTH	TO = 1/200 TH = 1/800	
14è J	3 380 000 GR 8 000 GB 77% 45 000 Plaquettes	EBERTH		
17è J	141 000 Plaquettes		TO = 1/200 TH = 1/400	
32è J	3 500 000 GR 8 600 GB 40% 264 000 Plaquettes		TO = 1/800 TH = Négatif(?)	
39è J			TO = 1/800 TH = Négatif(?)	

Cette observation nous a donc paru intéressante par :

- son aspect clinique fort évocateur avec tuphos, fièvre, splénomégalie, taches rosées,
- un diagnostic biologique irréfutable : on peut discuter l'évolution du séro-diagnostic ; elle ne peut s'expliquer que par une erreur.

Intéressante cette observation l'est aussi par : l'importance de la splénomégalie, la thrombopénie, la myocardite, l'abdomen très douloureux pseudo-perforatif, persistant dans les premiers jours d'hospitalisation. Insistons sur l'aggravation de

.../...

la symptomatologie 48 heures après le début du traitement et conduisant à la suspension de celui-ci. Nous terminerons en rappelant la bonne évolution sous traitement de cette fièvre typhoïde sévère, chez un enfant de 6 ans.

Tout aussi sévère, tout aussi intéressante sera l'observation suivante :

- Obs. N° 57 - VAL... Jean-Michel, âgé de 11 ans, est hospitalisé en 1972. D'emblée on notera l'ingestion de moules 15 jours auparavant. La maladie débute le 7.6.1972 par des céphalées isolées et 24 heures plus tard par une fièvre à 39°, tandis que l'enfant apparaît somnolent, mange peu. Mais il n'existe ni diarrhée, ni vomissements. En évoquant un syndrome grippal, il lui est prescrit une association d'Erythromycine-Tétracycline. Malgré cela persiste une fièvre à 39°-40° avec céphalées et constipation.

Le 13.6.72, après six jours d'évolution, le tuphos est intense et la fièvre toujours élevée. L'enfant est hospitalisé : la fièvre est alors à 39°6, le pouls dissocié à 100, l'enfant cliniquement déshydraté, tandis que la tension artérielle est normale à 10,5/6. Le reste de l'examen clinique révèle une petite toux sèche, des gingivorragies, un ballonnement abdominal avec météorisme. Il n'existe ni hépato-, ni splénomégalie. On est frappé par l'importance de la somnolence, tandis que l'examen neurologique est normal par ailleurs ; on insistera sur l'absence de splénomégalie, de diarrhée et de vomissements.

Le diagnostic n'est pas évident d'emblée : cependant l'hémoculture et le séro-diagnostic sont effectués rapidement. Et le 15.6.1972, 48 heures après l'admission, 8 jours après les premiers signes cliniques, la température est à 39° en plateau, l'hypochondre droit est douloureux et l'on discute l'existence d'une hépato-splénomégalie tandis qu'à l'évidence apparaissent des taches rosées. Ce même jour l'hémogramme montre 6 900 globules blancs dont 73% de polynucléaires ; les plaquettes sont abaissées à 90 000. Le séro-diagnostic se révèle positif : TO et TH à 1/320 (8ème jour d'évolution apparente). Le traitement est donc

.../...

débuté à la dose de 1cg de Chloramphénicol pour atteindre 5cg par kilo et par 24 heures en 8 jours, avec une durée totale de 25 jours. La fièvre persiste en plateau pendant 5 jours, puis chute progressivement pour être totale après 10 jours de traitement. Répétons que l'apyrexie lente est certainement le fait de l'installation très progressive du traitement, justifiée elle-même par la gravité de la symptomatologie.

	NFS	COPROCULTURE	HEMOCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC
8è	6 900 GB 75 % 90 000 Plaquettes		S.Typhi	TO-TH = 1/320
9è	11 600 76 % 105 000 Plaquettes	NEGATIVE		

Avant d'envisager le second volet de cette observation, nous pouvons retenir dans cette première partie <u>certains points notables</u> :

- <u>les éléments du diagnostic</u> : une altération de l'état général avec un tuphos évoquant un état septicémique tandis que l'hémoculture et le séro-diagnostic positif venaient affirmer le diagnostic. La numération globulaire et formule sanguine était normale, mais le chiffre des plaquettes abaissé à 90 000 en attestait la gravité. La survenue, enfin, des taches rosées dans les 48 heures suivant l'hospitalisation venait compléter le tableau. Si l'abdomen était météorisé, si l'on discutait une splénomégalie, il n'existait pas de diarrhée. Le traitement est institué par le Chloramphénicol aux doses habituelles.

Nous allons revenir encore sur certains points qui nous ont paru intéressants :

- <u>le syndrome fébrile</u> : la fièvre persiste, sous traitement très prudent et progressif, à 39°-40° puis chute en lysis

.../...

à partir du 6ème jour du traitement. L'apyrexie n'était obtenue qu'au 10ème jour.

- la disparition très lente et très progressive de l'altération de l'état général en trois semaines seulement avec apparition, chez cet enfant de 11 ans, d'une énurésie et d'une oncoprésie de caractère transitoire et disparaissant avant la sortie de l'hôpital. Signalons enfin que le tracé électrique réalisé au tout début (9ème jour) montrait un ralentissement diffus important et un aplatissement du rythme de fond.

- la disparition des taches rosées a demandé une dizaine de jours, comme l'apyrexie.

- le syndrome abdominal douloureux a été lent à régresser (1 semaine) : l'abdomen était de type pseudo-perforatif, il n'y a jamais eu de diarrhée.

- l'évolution a été satisfaisante. Sur le plan bactériologique, les coprocultures sont restées négatives tout au long de l'évolution. Le Chloramphénicol n'a entraîné aucune complication hématologique.

- Nous insisterons sur un aspect qui nous a paru intéressant, étudié par ailleurs à propos des complications. Il s'agit d'une hyponatrémie importante(puisque le chiffre du sodium sanguin était de 120mEq/1) constatée dès les premières heures de l'hospitalisation et dont l'analyse nous a permis d'éliminer :

- une hyponatrémie par pertes digestives, puisque cet enfant n'a jamais eu de pertes digestives notables. S'il y a eu anorexie, il n'y a eu ni diarrhée, ni vomissements.

- une hyponatrémie par atteinte des fonctions rénales avec une fuite urinaire du sodium, puisque d'une part, il n'existait pas de syndrome de réduction néphronique, que d'autre part le pouvoir maximum de concentration des urines en hydropénie était pratiquement normal. Enfin lors d'une restriction sodée expérimentale et contrôlée, l'hyponatrémie s'est corrigée et la natriurèse s'est abaissée.

- une hyponatrémie par insuffisance surrénale par fuite urinaire du sodium, puisqu'il n'existait pas de syndrome biologique sanguin et urinaire d'insuffisance surrénale. Le cortisol sanguin était d'ailleurs plus élevé que la normale.

.../...

A l'origine de cette hyponatrémie avec persistance d'une natriurèse importante, nous avons évoqué l'hypothèse d'une hypersécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Nous y reviendrons à propos de l'étude des complications.

Le second volet de cette intéressante observation se situe dons quelques semaines plus tard. L'enfant avait été traité par le Chloramphénicol à la dose de 5cg/kg, pendant une période de 25 jours. Un mois après l'arrêt du traitment, le 15.8.1972, la température s'élève brutalement. Une angine est alors diagnostiquée, et un traitement d'Oxytétracycline entraîne l'apyrexie. Le 21.8.72 : la fièvre reprend avec frissons, anorexie, et dans les 72 heures qui suivent la température atteint 40° sans aucun autre trouble digestif que l'anorexie. Le 25.8.72 l'enfant est hospitalisé avec 40° ; il délire, la nuque paraît un peu raide, la constipation intense, l'abdomen météorisé, douloureux, sans tache rosée, mais avec une splénomégalie. D'emblée on évoque la possibilité de rechute d'une fièvre typhoïde malgré un traitement antérieur bien conduit. C'est cette raison qui nous conduit, après avoir pratiqué hémoculture, séro-diagnostic, coproculture, à effectuer une biliculture pensant à un éventuel gîte microbien. Et, c'est dans ce même état d'esprit, que l'on décide de prescrire de l'Ampicilline d'abord par voie parentérale, puis par voie buccale, en commençant par 10mg/kg de poids pour atteindre en une semaine 100mg/kg et par 24 heures. Très vite les examens bactériologiques vont confirmer cette impression clinique : l'hémoculture, la coproculture et la biliculture seront toutes positives ; de même que le séro-diagnostic qui montrera une remontée des anti-H à 1/400 et une positivité des anti-O à 1/100. L'évolution sera par la suite satisfaisante sous traitement.

.../...

	NFS	HEMO-CULTURE	COPRO-CULTURE	SERO DIAGNOSTIC	DIVERS
10èJ	3 730 000 GR 6 700 GB 53% 50 000 pl.	EBERTH (4 fois positive			Biliculture positive
13è J	3 230 000 GR 4 500 GB 59% 63 000 pl.			TH = 1/400 TO = 1/100	
16è J	3 080 000 GR 9 500 GB 53% 75 000 pl.				
22èJ	3 890 000 GR 7 100 GB 63% 105 000 pl.		Négative		Biliculture négative
23èJ				TH = 1/400 TO = 1/200	
35èJ	Nombre de Plaquettes normal				Biliculture stérile

.../...

De toute façon, et malgré la rapide négativation de la biliculture, le traitement par l'Ampicilline a été poursuivi pendant 40 jours à la dose de 100mg/kg : l'Ampicilline présente ici d'incontestables avantages sur les Chloramphénicol.

Nous n'insisterons pas plus longtemps sur cette rechute ; cependant quand le malade fut réhospitalisé on a pu constater à nouveau l'existence d'une hyponatrémie à 110mEq, chiffre considérablement bas, chez cet enfant par ailleurs cliniquement déshydraté. Là encore cette hyponatrémie ne s'expliquait pas par des troubles digestifs (il n'existait ni diarrhée, ni vomissements). Malheureusement les premiers échantillons d'urine n'ont pas été conservés et il ne nous fut pas possible d'affirmer d'emblée qu'il existait une fuite sodée urinaire, mais celle-ci était fort probable d'emblée. Ainsi dans les urines des 24 heures des jours suivants, alors que l'hyponatrémie est restée manifeste à 120mEq/1, la fuite urinaire restait massive 7 à 10g de NaCl/24 heures : donc hyponatrémie avec fuite sodée urinaire primitive probablement, nous y reviendrons à propos des complications.

Telles sont les deux observations que nous voulions rappeler brièvement avant d'effectuer un bilan des complications de la fièvre typhoïde dans notre série d'observations.

.../...

EVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA FIEVRE TYPHOIDE

Maladie réputée autrefois par sa fréquence, elle était crainte par son issue fatale qui n'était pas rare, et par le pronostic parfois sombre de ses complications. Le pronostic de la fièvre typhoïde, et plus particulièrement chez l'enfant, s'est bien modifié ; si la maladie est devenue beaucoup plus rare, sans être pour autant exceptionnelle, la mort en est rarement l'aboutissement, les complications moins sévères, sûrement plus rares.

- LES EVOLUTIONS SIMPLES :

Elles sont l'immense majorité. Notons que nous n'avons aucun décès à déplorer sur nos 57 malades. Dans cette série existent incontestablement des formes sévères et graves, mais l'évolution y a été le plus souvent simple. Il est difficile de distinguer ce qui est déjà une complication de la maladie de ce qui est encore un symptome : ainsi entre l'asthénie et le tuphos profond existe toute une série d'états intermédiaires. Dans l'étude marseillaise de 1966 (Orsini et Coll.) 80% des évolutions avaient été considérées comme simples ; cette impression recouvre notre expérience.

L'apyrexie a été obtenue le plus souvent, sous traitement, en moyenne en 4 jours avec des extrêmes allant de 24 heures à 10 jours ; il s'agissait de traitement par le Chloramphénicol le plus souvent. L'Ampicilline n'a été utilisée qu'une seule fois d'emblée et une autre fois pour une rechute. Il nous est donc difficile de juger si l'Ampicilline entraîne une défervescence plus lente que le Chloramphénicol comme cela a été écrit.

Dans 7 cas, l'apyrexie était obtenue avant tout trai-

.../...

tement : l'évolution avait été spontanément favorable avant que le diagnostic ne fut encore connu. Ils n'en furent pas moins tous traités, sauf dans un cas où, à tort naturellement, mais avec d'excellents résultats, l'abstention thérapeutique fut jugée possible.

- LES EVOLUTIONS COMPLIQUEES

Nous envisagerons les formes compliquées, appareil par appareil, donnant chaque fois un extrait de quelques observations à ce sujet.

. les complications intestinales : Elles sont incontestablement les plus classiques et les plus fréquentes de la fièvre typhoïde. Nous les retrouvons 8 fois sur 57 (14%) :

- dans 5 cas, il s'agit de meloena
- dans 2 cas, de syndrome préperforatif
- dans 1 cas, de syndrome appendiculaire ayant conduit à l'appendicectomie.

1/ Les hémorragies digestives ont été relévées donc 5 fois. Le germe en cause était 3 fois du Para B, 2 fois un Eberth. Il n'existe donc aucune incidence particulière du germe en cause sur la détermination des hémorragies digestives, dans nos observations. Dans les 5 cas, l'hémorragie digestive se présente sous forme de meloena :

- Obs. N° 23 - L'enfant GIR... Anne-Marie, âgée de 7 ans et demi, présente en 1963 unmeloena minime inaugural dans un contexte hémorragique puisqu'il existe en outre une épistaxis et que des urines rougeâtres sont même notées avant l'hospitalisation. Le saignement n'a cependant été que minime puisque la numération globulaire montre 3 860 000 GR.

- Obs. N° 17 - AOU... Didier , âgé de 3 ans et demi, présente un meloena au 11ème jour, très minime, sans signe d'anémie discernable à la numération globulaire, alors que l'enfant avait été hospitalisé au 7ème jour, et l'apyrexie obtenue spontanément au 10ème jour.

.../...

- Obs. N° 18 - REB...Jacques, 6 ans, en 1962 présente une fièvre typhoïde. Deux jours après le début du traitement, le 11ème jour, survient unmeloena minime ; les suites sont bonnes.

- Obs. N° 56 - AIG... Françoise est âgée de 5 ans et demi en 1962. Son observation a déjà été envisagée à propos des débuts hémorragiques. Il s'agissait en effet d'un syndrome abdominal douloureux, fébrile, avec meloena important ayant conduit à faire hospitaliser l'enfant, avec 2 100 000 GR, en Chirurgie. Les Chirurgiens récusèrent le diagnostic de Meckel et évoquèrent celui de Salmonellose.

- Obs. N° 11 - MAT... Sabina a 8 ans et demi en 1961. Elle présente tous les signes cliniques évocateurs d'une fièvre typhoïde : fièvre à 40° en une semaine, avec asthénie, abattement, céphalées, somnolence, nausées, vomissements, anorexie. A l'hôpital, le diagnostic évoqué est celui d'une fièvre typhoïde, et l'on constate une anémie à 2 830 000 GR. Nous l'avons intégrée dans le groupe des complications hémorragiques intestinales mais l'existence d'un meloena passé imaperçu reste discutable : c'est cependant l'étiologie la plus probable.

Ainsi donc, hémorragie digestive dans 8% des observations, bien que sur des chiffres si faibles il soit difficile d'avoir la prétention d'établir des pourcentages. On peut seulement dire que les hémorragies digestives, si elles sont de fréquence comparable (6% environ) aux statistiques anciennes, sont de gravité moindre.

2/ Les autres complications intestinales. Nous n'avons jamais eu à relever de perforations intestinales, bien classiques dans les descriptions anciennes, mais seulement des syndromes abdominaux douloureux pré ou pseudo-perforatifs.
- Dans une première observation, nous allons assister à un début de type pseudo-appendiculaire. Cette observation a déjà été évoquée au chapitre des aspects de début.

- Obs. N° 54 - En 1971, l'enfant LEF... Patrick est âgé de 12 ans quand brutalement la fièvre s'allume à 39° accompagnée de douleurs abdominales, de vomissements conduisant à poser

.../...

le diagnostic d'appendicite. A cette symptomatologie s'associe une diarrhée, qui est certes contre le diagnostic d'appendicite, mais l'examen de l'abdomen révèle une défense nette avec un syndrome douloureux de la fosse iliaque droite : l'appendicectomie est réalisée dans les 24 heures qui suivent le début des symptomes ; le Chirurgien note une simple congestion de l'appendice, mais sans lésion nette. Il n'a pas été effectué d'examen anatomo-pathologique de l'appendice, si bien qu'il nous est impossible de savoir s'il s'agit d'une réelle appendicite typhique inaugurale ou seulement d'une erreur, fort excusable, de diagnostic. De toute façon, le tableau clinique se complétant dans les jours suivants, le diagnostic sera redressé.

- Dans deux cas, on se trouvera en présence d'un syndrome abdominal douloureux pré-perforatif. Il s'agit des deux observations N° 56 et N° 57, longuement décrites précedemment.

- Obs. N° 56 - GAB... Armand est âgé de 6 ans ; le diagnostic de fièvre typhoïde semble évident, mais, malgré ou à cause de ce diagnostic, le ventre semble "chirurgical", en état pré-perforatif, sensible, météorisé. Il n'y aura cependant pas de vraie complication digestive, et cet état pré-perforatif persistera une semaine. Cela semblera suffisant pour justifier l'installation du traitement de façon encore plus prudente que de coutume.

- Obs. N° 57 - VAL... Jean-Michel, dont l'histoire a été résumée par ailleurs, est assez comparable. Après 7 jours d'évolution, l'enfant est hospitalisé dans un tuphos important, avec anorexie, vomissements conduisant à la déshydratation. Pendant cette première semaine, les troubles digestifs sont surtout dominés par l'anorexie, plus accessoirement les vomissements : il n'existe pas de diarrhée, mais bien au contraire une constipation. Au 8ème jour, l'état clinique est stationnaire, l'état général très altéré : tuphos, taches rosées ne laissant aucun doute au diagnostic de fièvre typhoïde : l'abdomen est douloureux, très tendu, longuement et fréquemment examiné par le Chirugien qui n'y trouve aucun signe pouvant conduire à un geste chirurgical. Cependant, là encore, ce

.../...

même abdomen ballonné, tendu, douloureux, impose une installation lente du traitement.

Ainsi donc, hormis les hémorragies intestinales (5cas) nous avons envisagé 3 autres cas de complications intestinales :

- 2 syndromes pré-perforatifs
- 1 syndrome appendiculaire.

Là encore l'évolution a été satisfaisante ; il faut dire que même dans les statistiques anciennes la perforation intestinale chez l'enfant n'était pas complication courante. Pour conclure sur les complications intestinales, nous répétons que nous avons seulement constaté qu'elles ne sont pas très fréquentes et de toute façon le plus souvent bénignes, jamais mortelles dans notre série. Les deux ventres pré-perforatifs n'ont pas tant posé des problèmes de diagnostic que thérapeutiques, imposant l'installation d'un traitement très prudent.

Complications encéphalitiques et neurologiques

Le tuphos, qui a donné son nom à la maaldie, est certes un symptome plus qu'une complication. C'est cependant la manifestation mineure de l'encéphalite typhique et c'est surtout cet aspect de l'encéphalite qui a retenu notre attention. Nous n'avons eu en effet pratiquement aucune autre complication neurologique à déplorer.

- Nous retiendrons tout d'abord 4 observations de tuphos profond où le tracé électroencéphalographique a chaque fois montré un important ralentissement diffus.

- Obs. N° 43 - L'enfant ORT... Anne-Marie est âgée de 15 mois en 1967. Les signes cliniques de début, comme bien souvent à cet âge, se réduisent à ceux d'une gastro-entérite aigue fébrile ; l'hospitalisation ne sera motivée au 4ème jour d'évolution que pour des raisons sociales et non pour un état inquiétant. Cependant dans les heures qui suivent, devant l'importance de la diarrhée, sont effectués hémocultures, coprocultures et séro-diagnostic : ces examens biologiques vont affirmer le diagnostic de fièvre typhoïde à S. typhi au 12ème jour de l'évolution.

.../...

Ce même jour, avant l'installation du traitement, sera effectué un électroencéphalogramme devant l'importance du tuphos : le tracé de veille montre une succession d'Ondes lentes, polymorphes, de grande amplitude dans toutes les dérivations avec disparition de tout rythme de fond normal. Dans le sommeil, le tracé est noté comme mieux organisé, mais entrecoupé de longues bouffées d'ondes lentes. Le 13ème jour le traitement est entrepris et le 15ème jour un nouveau tracé électrique montre une très nette amélioration. L'évolution sera par la suite satisfaisante. Dans cette observation le germe responsable était un bacille d'Eberth.

- Obs. N° 4 - L'enfant GRI... Georges est âgé de 8 ans en 1960. Il présente une fièvre progressivement croissante avec asthénie, céphalées, somnolence, amaigrissement et constipation. Le premier médecin appelé à examiner l'enfant porte le diagnostic de rhino-pharyngite qu'il traite par Pénicilline par voie orale, tandis que le diagnostic qui sera porté dès l'hospitalisation, au 10ème jour, est celui de syndrome méningé probable. En fait, il n'en est rien. Il existe un tuphos manifeste avec anorexie, vomissements : la fièvre typhoïde sera évoquée et confirmée au 11ème jour d'évolution par le séro-diagnostic. Le traitement est alors institué à la dose de 5cg/kg, dose atteinte en 4 jours. Au 6ème jour de traitement, alors que l'apyrexie est obtenue depuis 24 heures, on assiste à une reprise thermique avec persistance et aggravation du typhos. Devant la persistance de cet état, on décide d'adjoindre au Chloramphénicol, débuté depuis 8 jours, une corticothérapie à la dose de 1mg/kg. Cette attitude thérapeutique modifie brutalement la courbe thermique entraînant une apyrexie brutale à 35° puis à 36° en 24-36 heures, tandis que le tuphos est à son maximum. Ainsi, au 10ème jour de traitement, alors que l'enfant présente encore un important tuphos, on note une fois encore un tracé électrique très altéré où le rythme de fond a complètement disparu, remplacé par une activité lente généralisée et de très fort voltage, à prédominance postérieure. Le 25ème jour, le tracé sera très amélioré et jugé strictement normal au 40ème jour. Là encore le germe en cause était S. typhi.

.../...

- Obs. N° 56 - GAB... Armand. Cette observation a déjà été de nombreuses fois évoquée. Nous ne ferons que rappeler qu'il s'agissait d'une fièvre typhoïde sévère avec un tuphos intense. Il ne sera pas pratiqué d'électroencéphalogramme d'emblée, mais seulement après trois semaines d'évolution (c'est-à-dire après 10 jours de traitement) : le tracé électrique montre un ralentissement diffus assez sensible, avec quelques éléments lents, anormaux, restant de voltage modéré. Il n'y a pas eu dans les jours suivants de tracé électrique de contrôle, mais l'évolution clinique a été satisfaisante. Dans cette observation, le germe responsable était encore le bacille d'Eberth.

- Obs. N° 57 - VAL... Jean-Michel. Observation très comparable à la précédente et que nous avons, elle aussi, de nombreuses fois évoquée. La fièvre typhoïde était sévère, le tuphos était intense, et le tracé comparable aux tracés enregistrés dans les autres observations. Il faut noter dans cette observation une oncoprésie et une énurésie passagères, faisant suite à la fièvre typhoïde, et durant une quinzaine de jours chez cet enfant de 12 ans pour disparaître peu avant la sortie de l'Hôpital. Là encore, le germe en cause était un bacille d'Eberth.

Donc, au total, quatre observations où le bacille d'Eberth était en cause ; nous n'avons pas décrit de véritables complications encéphalitiques au sens propre du terme, mais des états de tuphos profond, forme mineure de l'encéphalite. L'évolution a toujours été satisfaisante, tant sur le plan clinique que sur le plan électrique quand le tracé a été répété. Le tracé électrique à la période maximum du tuphos montre généralement un aspect altéré où le rythme de fond est soit ralenti dans son ensemble, soit a disparu complètement, remplacé par une activité lente, généralisée, avec des éléments anormaux, lents, de voltage variable.

Une autre observation fort intéressante peut être classée dans ce chapitre des complications neurologiques, mais elle est fort différente des précédentes.

- Obs. N° 23 - CAL... Fabianne est âgée de 13 mois en 1966, quand elle est hospitalisée au 6ème jour d'un état morbide associant une fièvre à 40° de survenue brutale, asthénie, anorexie et diarrhée. Le diagnostic de fièvre typhoïde sera d'aillerus évoqué assez rapidement, mais avant l'institution du traitement surviennent des crises convulsives dont l'étiologie exacte restera difficile à préciser.

En effet, chez cette enfant de 13 mois, présentant une fièvre à 40° au 8ème jour de la maladie, on peut discuter :

- une crise convulsive hyperpyrétique
- une encéphalite, mais en fait chez cette enfant n'existe même pas de tuphos,
- une convulsion par hyponatrémie, en effet, à la suite d'une hémodilution par perfusion intraveineuse mal adaptée, la natrémie a chuté assez brutalement à 120mEq/1, et cette variation brutale peut, à elle seule, expliquer cet état convulsif. Dans cette observation le germe responsable était le Para B.

Ainsi donc pour conclure ces complications neurologiques, il s'agissait une fois de convulsions dont l'étiologie est en fait restée mal définie, et quatre fois de tuphos intense noté à la période d'état. Ce même tuphos a été signalé sous une forme mineure dans 9 autres observations : mais là, il s'agit de symptomes et non pas de complications.

Face à ces données très favorables de notre série, Orsini et Coll. en 1966 relevaient que l'encéphalite typhique était encore, malgré l'antibiothérapie, une complication fréquente et souvent mortelle. Si nos conclusions sont différentes à ce sujet, nous retrouvons par contre la fréquence du bacille d'Eberth à l'origine des typhoïdes avec atteinte encéphalitique : dans deux observations, il s'agit de fièvres typhoïdes sévères d'emblée. Ces quelques notions permettront donc de rappeler la plus grande sévérité des fièvres typhoïdes à bacille d'Eberth que celles dues aux bacilles paratyphiques A ou B.

- Complications cardio-vasculaires

Si ces complications sont bien connues et si l'on

.../...

insiste toujours sur la nécessité de la surveillance tensionnelle de tout typhique, dans notre étude ces complications n'ont pas été très fréquentes.

Nous relèverons cependant une myocardite, et nous citerons après quelques incidents ou accidents à type de collapsus avant ou après l'institution du traitement.

- Obs. N° 56 - GAB... Armand. C'est, nous l'avons vu, une fièvre typhoïde sévère d'emblée. Une fois le diagnostic effectué, le traitement est institué au 11ème jour, à la dose habituelle. Après 48 heures de traitement, et donc à la dose de 2cg/Kg, surviennent une chute thermique, un collapsus brutal, une bradycardie progressive, et l'on note des troubles du rythme avec quelques extrasystoles, allongement de PR, troubles de la repolarisation. Le traitement de cette myocardite probable sera une perfusion d'Isuprel et l'évolution sera satisfaisante.

Hormis quelques variations tensionnelles, nous n'aurons pas d'autres complications cardio-vacsulaires à citer.
- Obs. N° 7 - LEC... Nicole a 4 ans et demi en 1960, lorsqu'elle est hospitalisée au 7ème jour de la maladie ayant débuté brutalement par une constipation et des vomissements, une fièvre à 40°, le tout survenant 15 jours après l'absorption d'huitres. Le diagnostic de fièvre typhoïde est vite évoqué, et la responsabilité d'un Eberth rapidement affirmée. Le traitement est débuté à la dose de $\frac{1}{2}$ cg/kg et par 24 heures. On ne notera pas d'accidents très importants, mais cependant on signale dans les 24 heures qui suivent l'institution du traitement, une chute tensionnelle modérée mais certaine à 6/4, tandis que l'état de tuphos s'aggrave. On peut encore discuter le rapport entre l'aggravation passagère et l'institution du traitement qui pourtant a été très prudent ; de toute façon celui-ci a été poursuivi et l'évolution satisfaisante.

Dans ces deux cas de complications cardio-vasculaires, l'agent en cause était salmonella typhi. Le bacille d'Eberth est bien classiquement connu pour être l'agent responsable des typhoïdes aux complications les plus sévères, qu'elles soient encéphalitiques ou cardio-vasculaires.

.../...

• Complications rénales et urinaires

Elles ne sont pas fréquentes dans nos observations et pourtant elles sont bien classiques : le néphro-typhus fait partie de la liste des complications habituelles de la fièvre typhoïde.
- Nous insisterons d'abord sur l'intéressante observation N° 28. En 1964, l'enfant SEL... Sylvain, âgé de 5 ans, présente une fièvre brutale à 40° avec rachialgies et obnubilation. Devant cette symptomatologie on évoque un syndrome méningé, mais l'attention est alors attirée par une hématurie. Et l'hospitalisation est décidée au 5ème jour : chez cet enfant de 5 ans, fébrile et hématurique, le premier diagnostic évoqué est celui d'une glomérulonéphrite aigue, malgré l'absence d'angine dans les jours précédents. En fait la persistance de la fièvre et de l'hématurie conduira à effectuer rapidement une hémoculture qui montrera l'existence d'une salmonella typhi au 9ème jour. L'examen cyto-bactériologique des urines est négatif, tandis que l'on signale n'existence d'une albuminurie modérée et transitoire.

Après cette observation, se révélant sous l'aspect d'une hématurie et évoquant le diagnostic d'une glomérulo-néphrite aigue, nous envisagerons le tableau clinique d'une infection urinaire.

- Obs. N° 21 - L'enfant NIA... Yves, âgé de 4 ans et demi, est hospitalisé en 1966 : en effet la maladie a débuté par de la toux, des clochers fébriles à 40° et un examen cyto-bactériologique des urines, effectué en ville, révèle l'existence d'une pyurie vraie avec bacille gram négatif, sans plus de précision sur la nature exacte du germe ; une albuminurie est en outre notée. Un traitement par voie intramusculaire associant Pénicilline-Colistine est alors prescrit ; mais au 8ème jour de l'évolution, soit 48 heures après l'institution du traitement, et devant la persistance de la fièvre,l'enfant est hospitalisé. Le diagnostic retenu à l'admission est celui d'infection urinaire certes la culture est stérile, mais l'examen cytologique montre l'existence d'une pyurie. Cependant la fièvre persistant, et les selles devenant molles, une hémoculture et une coproculture furent alors effectuées, et se révélèrent toutes deux positives à salmonella typhi. Malheureusement l'existence d'Eberth dans les

.../...

urines, si elle a été probablement réelle, n'a jamais été prouvée de façon formelle.

Une autre observation enfin débute elle aussi sous le masque d'une infection urinaire.

- Obs. N° 23 - CAL... Fabienne est âgée de 13 mois en 1968 : le diagnostic clinique suspecté est celui d'une affection virale. Devant la persistance de la fièvre d'autres examens biologiques (hémoculture, coproculture, séro-diagnostic) permettront de faire le diagnostic de fièvre typhoïde ; cemendant un examen cyto-bactériologique des urines fait dès l'admission avait révélé l'existence d'une pyurie avec la présence de bacille Gram négatif.

Ainsi dans trois cas, les premiers diagnostics évoqués ont été des affections des voies urinaires et rénales : dans un cas une glomérulo-néphrite aigue, dans deux cas une infection urinaire.

• Autres complications

- Nous avons déjà évoqué les anémies et leur étiologie, à propos des complications hémorragiques intestinales. En effet si l'anémie peut être le témoin de l'état infectieux, même en l'absence de toute complication hémorragique, elle doit inciter à rechercher une hémorragie digestive passée inaperçue, un meloena minime par exemple.

- Les états de déshydratation ne sont pas rares. Si la déshydratation aigue est une complication bien classique chez le nourrisson, comme devant d'ailleurs n'importe quelle gastro-entérite, il faut reconnaître que dans nos observations nous n'avons eu aucun cas de déshydratation notable du nourrisson à relever. Par contre la déshydratation ne devra pas être méconnue chez le grand enfant. Ainsi dans les observations N° 56 et N° 57, les enfants ont été hospitalisés dans des états de déshydratation tels qu'ils ont du être perfusés. Il s'agissait respectivement d'enfants de 6 ans et demi et de 11 ans, chez qui l'anorexie surtout et les troubles digestifs, simplement réduits à des nausées et vomissements, en l'absence même de diarrhée, pouvaient être la cause d'une déshydratation.

.../...

- les complications hématologiques

On insiste toujours sur les signes hématologiques de la fièvre typhoïde, sur la leuco-neutropénie ou tout au moins sur l'absence d'hyperleucocytose devant cet état fébrile souvent inexpliqué. Nous avons vu qu'une anémie modérée pouvait se rencontrer même en l'absence de complications hémorragiques ; nous avons constaté enfin que la thrombopénie se rencontre dans deux de nos observations, et qu'elle est le témoin de formes sévères, toujours dues à Salmonella Typhi. Les formes leucopéniques sévères sont elles aussi bien connues, qu'elles soient dues à l'action thérapeutique ou à l'effet toxinique lui-même.

- Obs. N° 29 - HUB... Martine, âgée de 13 ans, est hospitalisée en 1964, avec le diagnostic de fièvre typhoïde porté cliniquement : la numération globulaire faite au 10ème jour révèle 8 400 blancs avec 84% de polynucléaires. Un contrôle hématologique fait au 19ème jour, c'est-à-dire après 9 jours de traitement, montre qu'il n'existe plus que 2 600 globules blancs avec 40% de polynucléaires (donc seulement 1 000 polynucléaires). Cette chute des polynucléaires conduit à l'arrêt du Chloramphénicol après donc seulement 9 jours de traitement. Nous sommes en 1964 et la Chloramphénicol ne sera relayé par aucune autre thérapeutique : ce serait maintenant incontestablement une indication de l'Ampicilline. Dans l'observation qui nous intéresse l'évolution sera, malgré cette interruption thérapeutique précoce, favorable.

Envisageons maintenant la leuco-neutropénie non plus comme une complication thérapeutique, mais comme une manifestation inuagurale.

Rappelons seulement l'observation N° 43, que nous avons déjà évoquée dans les formes de début. ALT... Evelyne a 9 ans et demi en 1962. Cette enfant est fébrile, asthénique, amaigrie, et une numération globulaire faite en ville montre 4 300 blancs avec 46% de polynucléaires. L'enfant ne sera hospitalisée qu'au 19ème jour d'évolution fébrile, sans cause évidente retrouvée. Une numération montrera alors 2 800 globules blancs dont 56% de polynucléaires. Tandis que d'autres étiologies sont évoquées et que des prélèvements bactériologiques sont effectués, un médullogramme sera pratiqué et sera d'ailleurs normal. On voulait en effet éliminer une hémopathie à son début.

.../...

Nous avons donc remarqué qu'il n'y a eu dans notre série d'observations que peu de complications hématologiques. Nous venons d'évoquer précédemment la survenue d'une leuco-neutropénie importante après 9 jours de traitement par le Chloramphénicol.

Nous citerons l'efflorescence de taches rosées, après installation thérapeutique, dans deux observations : une fois après 3 jours, une autre fois après 4 jours de traitement. Dans une autre observation enfin les taches rosées persistent 10 jours après le début du traitement.

On a pu noter quelquefois une aggravation de la symptomatologie clinique après l'installation du Chloramphénicol, ce qui a à deux reprises conduit à suspendre momentanément le traitement pendant 24 - 48 heures.

- Nous rappellerons enfin une complication qui a retenu notre attention : il s'agit d'une hyponatrémie. Nous l'avons déjà longuement évoquée dans l'observation N° 57 de VAL... Jean-Michel. Rappelons qu'il s'agissait chez un garçon de 12 ans, déshydraté, présentant une symptomatologie évocatrice d'une fièvre typhoïde sévère, d'une hyponatrémie importante à 120mEq avec persistance d'une natriurèse abondante. La perfusion veineuse de liquide fortement salé (5g/l) ne permettait que fort lentement d'élever la natrémie tandis que la natriurèse considérable incitait sans cesse à augmenter les apports.

Dans l'étude de cette observation que nous avons faite précédemment nous avions éliminé :

- une hyponatrémie par pertes digestives (il n'y avait ni diarrhée, ni vomissements)
- une hyponatrémie par atteinte des fonctions rénales (elles ont été explorées par la suite)
- une hyponatrémie par insuffisance surrénale (il n'existait pas de syndrome sanguin et urinaire d'insuffisance surrénale ; le cortisol plsmatique était normal).

Nous avons cependant tenté d'expliquer cette hyponatrémie avec natriurèse conservée, par une hypersécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, en rapport avec la fièvre typhoïde dans ses formes où le tuphos était particulièrement ontense.

.../....

Une autre hypothèse peut être l'inhibition de l'hypothétique troisième facteur, lors du remplissage vasculaire initial trop important avec des solutions hypotoniques chez un malade infecté. En fait, ces deux hypothèses semblent intriquées. On ne peut assimiler exactement cette observation à un syndorme de Schwartz et Barther associant une rétention d'eau et des urines concentrées, une hyponatrémie par dilution et une natriurie, chez des sujets dont la fonction rénale globale, comme l'activité cortico-surrénale, est conservée.
Ces signes reproduisent les conséquences d'un excès d'hormone anti-diurétique post-hypophysaire. Le rôle fondamentale est joué par le trouble de l'excrétion de l'eau, puisque l'hyponatrémie et la rétention hydrique ne peuvent être améliorées que par l'arrêt des apports hydriques. La natriurie évolue à l'inverse du bilan de l'eau, augmentant en cas de surcharge hydrique, diminuant sous restriction des apports. Elle serait l'expression de la réponse rénale, aux variations de l'hydratation extra-cellulaire qui est augmentée par la rétention d'eau.

Dans deux autres observations, des hyponatrémies, plus modérées entre 125 et 130mEq/l ont pu être notées chez des malades où l'atteinte encéphalitique n'était pas négligeable. Elles ont été moins étudiées que dans l'observation précédente, mais elles méritent cependant d'y être rattaches.

- LES RECHUTES

Dans nos observations les rechutes ont été fort rares, puisqu'il n'y en eut que deux sur 57 cas, après traitement dans le Service.

Nous rappellerons cependant quatre autres observations où les malades furent traités avant leur hospitalisation par le Chloramphénicol ; dans ces cas, la certitude du diagnostic était bien discutable, de même que l'indication thérapeutique. Le traitement de toute façon fut trop timide, soit dans sa durée, soit dans sa posologie, et s'il entraîna des rémissions, la rechute tôt ou tard survint entraînant alors l'hospitalisation.

Nous commencerons donc par les deux rechutes après traitement en milieu hospitalier.

.../...

- Obs. N° - HAN...Patrice est âgé de 14 ans en 1962. Il présente une fièvre typhoïde qui ne pose de problème particulier : le diagnostic est évoqué assez rapidement cliniquement, confirmé biologiquement et traite au 11ème jour de la maladie. Le Chloramphénicol est utilisé à la dose maximum de 3cg/kg de poids (dose obtenue au 4ème jour) pour un total de 14 jours. L'apyrexie est obtenue après 4 jours de traitement.
Les 3cg/kg sont certainement insuffisants, et la durée du traitement est plutôt à la limite inférieure de ce qu'il eût été souhaitable de proposer : non pas 10 jours, mais plutôt une quinzaine de jours après l'apyréxie. Quant à la posologie, c'est 5cg/kg et par 24 heures qu'il eût fallu prescrire.
La rechute est survenue 10 jours après l'arrêt du traitement.

- Obs. N° 57 - VAL...Jean-Michel. Cette observation a déjà été longuement étudiée par ailleurs au chapitre des complications. C'est une fièvre typhoïde hospitalisée au 7ème jour avec le diagnostic de Salmonellose probable : l'état général est altéré, le tuphos intense, et le diagnostic de fièvre typhoïde à Salmonella Typhi est vite établi. Le Chloramphénicol est débuté au 8ème jour de la maladie à une dose fort correcte de 1cg/kg, atteignant 5cg au 8ème jour. Le traitement est normalement poursuivi 17 jours après avoir atteint cette dose maximum, et donc 25 jours au total. L'apyrexie avait été obtenue au 6ème jour : le traitement avait donc été de 19 jours après l'apyrexie.

Malgré cela, nous l'aons vu, un mois et demi plus tard la fièvre réapparaît ; puis une semaine après l'enfant est réhospitalisé avec un tableau clinique assez comparable à celui de l'hospitalisation précédente. Certes on évoque la fièvre typhoïde d'emblée, mais la rechute paraît étonnante sachant la bonne qualité du traitement institué précédemment. Nous en recherchons cependant les stigmates biologiques : l'hémoculture et la coproculture seront positives, tandis que le séro-diagnostic va montrer une élévation des taux. Mais surtout on va rechercher un foyer profond expliquant cette rechute. Cette démarche va s'avérer positive : en effet une biliculture, faite avant tout traitement, va révéler un liquide riche en bacille d'Eberth. Cette localisation imposant un antibiotique à bonne élimination biliaire et

.../...

un traitement prolongé (40 jours environ) nous fera préférer l'Ampicilline.

Nous ne pouvons donc que conclure à la rareté des rechutes. La première était certainement en rapport avec un traitement insuffisant ; la seconde, malgré un traitement correct, était en fait due à une localisation biliaire.

Nous allons rappeler maintenant quelques cas de fièvre typhoïde, traités avant toute hospitalisation.

- Obs. N° 31 - En 1965, l'enfant KNE... Colette, âgée de 12 ans, vit en Algérie. Le diagnostic de fièvre typhoïde est porté à juste titre cliniquement en tenant compte d'une notion épidémiologique : trois cas dans l'entourage. Il n'est pas effectué de contrôle biologique, mais les conditions locales ne favorisaient peut-être pas de telles investigations. Le Chloramphénicol est institué d'emblée (et fort bien toléré d'ailleurs) à la dose de 5cg/kg, mais seulement pendant 6 jours. L'apyrexie est vite obtenue, l'état général satisfaisant, les activités scolaires reprises. Mais 20 jours après l'arrêt du traitement, survient la rechute.

A cette observation où l'insuffisance thérapeutique est notoire nous ajouterons les suivantes :

- Obs. N° 17 - HIV... Olivier, âgé de 4 ans et demi en 1965, présente une histoire bien différente. En effet l'enfant est hospitalisé au 30ème jour d'une maladie ayant débuté à Tunis : les diagnostics successifs proposés avaient été ceux de bronchite, puis d'endocardite chez cet enfant fébrile, porteur par ailleurs d'un souffle systolique. Parmi de très nombreux traitements tentés pendant le mois d'observation en ville, du Chloramphénicol avait été prescrit à bonne dose (5cg/kg) mais pendant 5 jours seulement, et entraînant l'apyrexie. Mais la rechute fébrile survint et l'hospitalisation en fut la sanction logique.

- Obs. N° 10 - VAN... Claude. Le Chloramphénicol dans cette observation est institué à bonne dose, mais seulement pendant 5 jours devant une symptomatologie clinique peu évocatrice. Si l'apyrexie en fut le résultat immédiat, la reprise fébrile survint après 15 jours.

.../...

- Obs. N° 50 - TOR... Philippe est âgé de 3 ans et demi en 1969. Il séjourne en vacances en Espagne, et présente une fièvre brutale et élevée, accompagnée de diarrhée et de douleurs abdominales. Peu auparavant, un autre enfant de la même famille avait présenté les mêmes symptomes et avait été traité avec succès par le Chloramphénicol (les doses et durées ne sont pas précisées). Le jeune Philippe fut donc traité du 5ème au 13ème jour de la maladie, donc trop brièvement, et avec une posologie insuffisante : 3cg/kg. Si l'apyrexie a été vite obtenue, la rechute ne s'est pas fait attendre très longtemps, puisqu'au 15ème jour d'évolution l'hospitalisation était décidée.

Dans ces quatre dernières observations, il s'agit naturellement de l'illustration de ce qu'il ne faut pas faire: la prescription du Chloramphénicol sans diagnostic assuré. Précisons cependant que cette attitude est certainement de moins en moins courante actuellement.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Parmi les dossiers retenus, nous avons éliminé ceux dont la preuve biologique n'était pas certaine. Nous avons cependant retenu deux dossiers, cliniquement évidents, de fièvre typhoïde, mais non confirmés biologiquement ; ceci dans le dessein de discuter les éléments du diagnostic biologique pour en montrer les difficultés d'interprétation, les limites, et la nécessité de la répétition des examens. Nous commencerons par l'examen le plus facile à pratiquer.

1/ L'hémogramme

- la leucopénie est une notion bien classique devant faire penser à la fièvre typhoïde, et s'accompagnant d'une chute des éléments polynucléés. Il est cependant courant de trouver un nombre normal de globules blancs : insistons surtout sur l'absence d'hyperleucocytose devant un état fébrile.

Sur 57 observations on relève :

- 18 chiffres de globules blancs inférieurs à 6 000 (30 %)
- 26 chiffres compris entre 6 000 et 10 000 (45%)
- 13 numérations révèlent des chiffres supérieurs à 10 000 globules blancs (25%) dont deux seulement supérieurs à 15 000. Dans ces deux derniers cas la leucocytose était une fois à 16 000 avec 54 % d'éléments polynucléés et dans l'autre cas à 28 600 avec 75%.

Retenons donc que dans 44 cas est notée soit une leucopénie, soit une absence d'hyperleucocytose (75%). Que si dans 25% des cas une leucocytose est relevée, elle reste modérée entre 10 000 et 15 000 et n'est supérieure à 15 000 que dans deux cas. On peut donc conclure à la bonne valeur indicative des globules blancs, sachant cependant que la leucopénie ou l'absence d'hyperleucocytose peut se rencontrer dans bien d'autres maladies : affections virales, brucelloses. Nous avons vu aussi, que dans une observation, une leucopénie importante dans un contexte fébrile inexpliqué a pu conduire à pratiquer un médullogramme.

.../...

L'intérêt de l'hémogramme ne réside pas seulement dans le diagnostic ; il sera aussi un élément de surveillance : une leucopénie sévère peut être le témoin tant de l'action toxinique elle-même que thérapeutique.

- la numération des globules rouges peut montrer quelques modifications se réduisant le plus souvent à une anémie hypochrome. Naturellement cette anémie peut prendre des proportions importantes lorsqu'une hémorragie vient enrichir le tableau clinique.

- les plaquettes devront toujours être comptées. Nous avons pu constater l'existence de thrombopénie (50 000 plaquettes) dans deux observations dont la symptomatologie était particulièrement sévère. Cette chute des plaquettes est certainement comparable à celle que l'on peut rencontrer dans les septicémies à Gram négatif.

Le diagnostic biologique de la fièvre typhoïde au début repose sur deux examens : l'hémoculture et la coproculture.

2/ L'hémoculture : a été effectuée dans 51 cas sur 57 (90%).

	Nombre de cas	Positivité	% de Positivité
1 - 7 jours	20	15	75%
8 - 14 jours	21	11	50%
15 - 21 jours (et au-delà)	10	5	50%

L'hémoculture, dans notre série, est positive dans 31 cas sur 57 (55%). Elle est, et cela est bien connu, d'autant plus souvent positive qu'on se situe au début de la maladie et avant tout traitement : ainsi parmi les sujets hospitalisés, un nombre non négligeable avait déjà reçu du Chloramphénicol pouvant ainsi stériliser une hémoculture mais avec une dose insuffiante pour atteindre les ganglions lymphatiques.

.../...

Rappelons que l'hémoculture devra être pratiquée aseptiquement en prélevant 10ml de sang qui seront ensemencés au lit du malde dans un ballon de 100cc de bouillon nutritif citraté. De même l'ensemencement doit être fait sur un tube de gélose semimolle de Reilly.

L'hémoculture est un élément de diagnostic irremplaçable : c'est en effet le seul critère biologique qui permettra d'affirmer le diagnostic de fièvre typhoïde dans les premiers jours. C'est ainsi que classiquement les hémocultures doivent être positives en l'absence de tout traitement dans 90% des cas dans le premier septénaire, dans 75% des cas dans le deuxième septénaire et dans 40% des cas dans le troisième septénaire. De toute façon c'est un examen qu'il faudra effectuer quel que soit le délai écoulé depuis le début de la maladie en sachant que sa négativité peut être le fait d'un examen pratiqué trop tardivement ou quand le traitement antibiotique a précédé l'examen. Cependant, même si ces deux restrictions sont éliminées, des hémocultures peuvent rester stériles malgré une bonne méthode bactériologique : mais cette éventualité est en fait exceptionnelle.

Si le germe responsable est retrouvé plus fréquemment au début de la maladie, il peut être facilement retrouvé à l'occasion d'une rechute avec la même fréquence.

3/ Le séro-diagnostic

La méthode actuellement employée repose sur une modification apportée par Félix au protocole initial de Weil. Cet examen a été très régulièrement pratiqué : dans 54 cas sur 57, et s'est révélé positif 51 fois. Nous pourrons voir sur le tableau ci-joint les différents résultats obtenus par les séro-diagnostics. Nous reviendrons sur le problème du séro-diagnostic et de son interprétation. Mais auparavant nous voulons passer en revue les trois cas où le séro-diagnostic n'a pas été pratiqué, et les trois autres cas où ayant été pratiqué, il s'est révélé négatif.

a/ Observations où le séro-diagnostic n'a pas été pratiqué.

- Obs. N° 26 - En 1963, l'enfant OTV... Louis, âgé de 17 mois, est hospitalisé pour diarrhée aigue fébrile et perte de poids.

.../...

Le diagnostic de fièvre typhoïde sera affirmé par la coproculture qui s'avère positive au 12ème jour d'évolution au Para B, alors qu'une hémoculture effectuée au 9ème jour était négative. Il n'a pas été jugé utile d'effectuer un séro-diagnostic.

- Obs. N° 34 - PAT... Christian est lui aussi un jeune nourrisson âgé de 11 lois en 1964. L'affection se présente comme une gastro-entérite aigue fébrile entrainant amaigrissement et déshydratation modérée. Une coproculture est effectuée le 6ème jour et se révèle négative. Il n'est effectué ni hémoculture ni séro-diagnostic, mais une seconde coproculture effecutée au 10ème jour s'est révélée positive à Para B. Là encore, la coproculture s'est révélée suffisante pour affirmer le diagnostic.

Ainsi dans ces deux derniers cas, si le séro-diagnostic n'a pas été effectué rapidement, c'est parce que la fièvre typhoïde n'était pas soupçonnée et que le diagnostic n'a été fait que fortuitement sur une coproculture systématique.

- Obs. N° 51 - L'enfant DRU... Patrick est âgé de 13 ans et demi quand, en 1967, il présente des signes cliniques très évocateurs de salmonellose : fièvre à 39°5 en 48 heures, céphalées, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, leuco-neutropénie. Une hémoculture pratiquée au 6ème jour est positive, tandis que la coproculture reste négative à différents examens aux 8ème, 11ème, 12ème jours. Le séro-diagnostic n'a jamais été pratiqué. Là encore il ,e s'agissait pas d'un examen indispensable, l'hémoculture étant suffisante.

b/ Observation où le séro-diagnostic pratiqué et répété à plusieurs reprises, s'est révélé négatif : ce groupe est particulièrement intéressant car

- si dans deux cas, que nous avons retenus volontairement, le diagnostic clinique était irréfutable, le diagnostic biologique fut bien décevant : il ne se réduisait qu'à une leuco-neutropénie.

- dans un cas de fièvre typhoïde affirmé cliniquement et par l'hémoculture, le séro-diagnostic est lui aussi resté négatif.

.../...

D I A G N O S T I C B I O L O G I Q U E

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
1960			Jrs	Anti O	Anti H		
1 - MUL.. Viviane	Non pratiquée	Négative 9e j	12e	1/300e	1/800e	4 700-72 % 8e j.	EBERTH
2 - BAU.. Serge	Positive 8e - 9e j.	Négative 9e et 28e j.	13e 28e 38e	0 0 0	0 0 1/800e	3 000-61 % 7e j.	EBERTH
3-LIL... L. Ange	Négative 8e j.	Positive 12 - 21 - 28 e Négative au 36e j.	8e	1/150e	1/3200e	9 800-84 % 8e j.	PARA B.
4-GRI... Georges	Négative 10e j.	Négative 11e j.	11e 20e 22e 30e	1/800e 1/600e 1/400e 1/100e	1/200e 0 1/200e 0	6 700-52 % 10e j.	EBERTH
5-VER... Catherine	Positive 7e j.	Négative 9e j.	13e	1/50e	1/1600e	10 200-75 % 7e j.	EBERTH
6- HEL... Patrick	Négative 7e j.	Négative 7e j.	7e	1/800e	1/1200e	7 000-55 % 7e j.	PARA B.
7-LEC... Nicole	Positive 8e j.	Négative 8e	14e 33e	0 1/150e	1/400e 1/300e	8 000-80 % 8e j.	EBERTH

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
1961			Jrs	Anti O	Anti H		
8. -SAA.. Yasmina	Positive 14e j.	Négative 14e - 34e J.	16e 23e 30e 40e	0 0 0 0	1/600e 1/1600e 1/400e 1/200e	5 000-65 % 14e j.	EBERTH
9.-AMA.. Joseph	Positive 3e j.	Positive 3e j. Négative 18e J.	13e	1/800e	1/400e	9 900 - 70 % 3e j.	EBERTH
10e-VAN.. Claude	Non pratiquée ?	Négative 21e - 38e j.	19e 26e	0 1/150e	0 1/800e	7 000-75 % 18e j.	EBERTH
11e -MAT. Sabine	Négative 10e-15e j.	Négative 11e-2.e j.	10e 20e 30e 40e	0 0 0 0	0 1/50e 0 0	14 400-56% 2 830 000 GR 10e j.	EBERTH
12 - WIN.. Micheline	Positive 7e-8e j.	Négative 8e J.	13e 26e	0 0	1/1600e 1/200e	5 800-50 % 7e j.	EBERTH
13-BEN... Gilles	Négative 7e j.	Négative 9e et 10e j.	11e	1/200e	1/300e	4 600-50 % 7e j.	PARA B.

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti O	Anti H		
14-KAI... Michel	Positive 25e j.	Négative 25e-40e-55e j.	17e 37e 45e	0 0 0	1/50e 0 0	6 200-53 % 21e j.	EBERTH
15-CIR... Martine	Non pratiquée	Négative 7e j.	8e 24e	0 0	1/400e 1/700e	5 600-68 % 7e j.	EBERTH
1962 16- AIG... Françoise	Positive 11e j.	Non pratiquée	12e 26e	1/200e 1/250e	1/200e 1/800e	12 300-62 % 11e j.	PARA B.
17-AOU... Didier	Positive 8e j.	Négative 9e-13e-20e j.	12e 21e	1/450e 1/150e	1/1600e 1/3200e	6 400-62 % 7e j.	PARA B.
18- REB... Jacques	Négative 9e j.	Négative 9e j.	11e	1/400e	1/400e	4 000-71 % 9e j.	PARA B.
19- HAN... Patrick	Négative 12e-14e-15e j. Positive 11e	Négative 16e - 35e j.	16e	1/200e	1/700e	10 600-55 % 14e j.	EBERTH

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC Jrs	Anti O	Anti H	HEMOGRAMME	GERME
20-ALT... Evelyne	Négative 28e j. Positive 29e j.	Négative 22e-28e j.		Négatif	au 24e J.	2 800-56 % 22e j.	EBERTH
21- HAN... Patrice	Positive 8e j.	Négative 9e j.	10e	1/550e	1/200e	5 200-58 % 8e j.	EBERTH
1963							
22- CHA... Dominique	Positive 5e j.	Négative 5e et 10e j.	7e 18e 32e	0 0 1/50e	+ 1/800e 1/400e	6 400-78 % 5e j.	EBERTH
23- GIR.. Anne-M.	Positive 15e j.	Négative 15e j.	17e 20e 27e 38e	1/200e 1/400e 1/500e 1/200e	Non pratiqués	6 300-61 % 15e j.	EBERTH
24- LEM.. Serge	Négative 10e j.	Négative 12e j.	13e 23e	1/50e 1/50e	1/500e 1/3200e	7 000-73 % 10e j.	PARA B.
25- MAC.. Zolia	Négative 6e j.	Positive 9e j.	8e	1/100e	1/800e	8 300-44 % 5e j.	PARA B.

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti O	Anti H		
26-OTV.. Louis	Négative 9e j.	Positive 12e j.		Non pratiqué		12 200-43 % 10e j.	PARA B
27-FIG.. Patrick	Positive 20e j.	Négative 19e j.	24e		1/100e	5 400-57 % 18e j.	PARA B
1964							
28-SEL.. Sylvain	Positive 5e et 6e j.	Négative 12e j.	17e 24e	Négatif		6 800-51 % 10e j.	EBERTH
29-HUB.. Martine	Positive 11e j.	Positive 12e j.	12e 25e 45e	1/200e 1/300e 1/50e	0 1/1600e 1/800e	8 400-84 % 11e j.	PARA B
30-FA... Caroline	Positive 7e j.	Positive 7e j.	27e	0	1/3200e	5 000-82 % 7e j.	EBERTH
1965							
31-KNE.. Colette	Positive 5e j. rechute	Négative 5e j.	10e 24e	0 1/200e	0 1/400e	4 600-62 % 5e j.	EBERTH

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti O	Anti H		
32-CAR.. Mireille	Négative 20e j.	Négative 20e j.	21e 35e	1/200e 1/50e	1/800e 1/200e	12 200-46 % 20e j.	PARA B.
33-PER.. Alvaro	Négative 6e et 7e j.	Négative 8e j.	8e 18e	0 1/75e	1/600e 1/800e	7 600-52 % 7e j.	EBERTH
34-PAT.. Christian	Non pratiquée	Négative 6e j. Positive 10e j.		Non pratiqué		10 800-30 % 6e j.	PARA B.
35-ABO.. Corinne	Négative 11e et 15e j.	Non pratiquée	15e	1/200e	1/800e	10 000-68 % 10e j.	PARA B
1966							
36-SOV.. Laurent	Positive 25e j.	Négative 20e j.	30e	1/300e	1/400e	7 200-74 % 24e j.	EBERTH
37-HIV.. Olivier	Négative 30e j.(rechute ?)	Négative 30e j.	30e	1/550e	1/600e	11 700-51 % 30e j.	EBERTH
38-MON... J.Pierre	Négative 9e j.	Négative 6e j.	11e	1/300e	1/400e	14 400-75 % 6e j.	EBERTH

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti θ	Anti H		
39-RAM.. Manuel	Positive 11e j.	Positive 12e j.	12e 16e	1/1200e 1/1400e	1/800e 1/3200e	8 400-81 % 11e j.	EBERTH
40-MUS.. Jocelyne	Négative 13e j.	Négative 13e j.	14e	0	1/640	6 600-40 % 13e j.	PARA B.
41-NIA.. Yves	Positive 14e j.	Positive 14e j.	15e 22e 29e	1/160e 1/160 1/160	1/1280e 1/2560e 1/1280e	11 400-70 % 9e j.	PARA B.
42-MUS.. Jocelyne	Négative 14e-15e j.	Positive 15e	19e	0	1/1640e	6 600-76 % 13e j.	PARA B.
1967 43-ORT.. A.Marie	Positive 3e-8e	Négative 5e	10e 21e 35e	1/640e 1/1280e 1/640e	1/2560e 1/2560e 1/2560e	10 200-76 % 5e j.	EBERTH
45-De laB Eric	Négative 8e j.	Négative 10e	8e	Négatif		6 000-70 % 8e j.	Non déterminé
46-CALT.. Fabienne	Positive 6e j.	Positive 6e j.	12e 17e 27e	1/640e 1/1280e 1/320e	1/2560e 1/2560e 1/1280e	28 600-75 % 7e j.	PARA B

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti O	Anti H		
1968							
47-DRU... Patrick	Positive 6e j.	Négative 8e-11e-12e-18e	. .	Non pratiqué		6 300-56 % 4e j.	EBERTH
48-BEU... François	Négative 5e j.	Négative 7e-8e j.	8e 15e	Négatif		5 000-68 % 8e j.	Non déter-miné
1969							
49-DUG... Catherine	Positive 3e j.	Positive 6e j. Négative 12e et 15e j.	10e	1/400e	1/3200e	6 400-64 % 3e j.	PARA B
50-TOR... Philippe	Positive 3e j. de rechute = 21 e j. évolution	Positive 3e j. de rechute = (21e j.)	7e	rechute 1/400e	(25e j.) 1/800e	5 000-66 % 3e j. rechute (21e)	EBERTH
1970							
51-ABIT.. Philippe	Positive 5e j.	Positive 5e j.	5e 15e	1/800e 1/400e	1/400e 1/400e	8 800-51 % 5e j.	EBERTH
52-ABIT.. Patrick	Positive 18e j.	Négative 18e-19e-20e j.	18e	1/400e	1/600e	8 400-66 % 18e j.	EBERTH

NOMS	HEMOCULTURE	COPROCULTURE	SERO-DIAGNOSTIC			HEMOGRAMME	GERME
			Jrs	Anti O	Anti H		
53-ROL... J.Michel	Négative 7e - 8e j.	Négative 10e j.	11e 17e 25e	1/400e 0 1/100e	1/400e 1/400e 1/800e	8 800-57 % 8e j.	EBERTH
1971							
54-LEF... Patrick	Non pratiquée	Négative 10e -13e j.	6e 10e 20e	Non pratiqué	1/100e 1/800e 1/200e	5 400-44 % 11e j.	PARA B
1972							
55-GAB... Armand	Positive 9e - 10e j.	Positive 10e j.	10e 19e 26e 35e 90e	1/200e 1/100e 1/800e 1/800e 0	1/800e 1/400e 0 (?) 0 (?) 0 (?)	7 200-83 % 10e j. 3 160 000 GR 35 000 plaquettes	EBERTH
56-VAN... J.Michel	Positive 9e j.	Négative 9e-21e-25e j.	9e	1/320e	1/320e	6 900-73 % 3 000 000 GR 90 000 pl 9e j.	EBERTH
56-bis VAL... J. Michel	Rechute Positive 6e j	Positive 8e j	7e 17e	1/100e 1/200e	1/400e 1/400e	4 500-59 % 3 730 000 GR 63 000 pl.	
57-BRI... Didier	Négative 3e j.	Négative 3e-9e-11E-25e	10e 15e 25e	1/100e 1/400e	1/200e 0 (?) 0 (?)	16 000-54 % 3é j.	PARA B

Quand nous discuterons ce problème des séro-diagnostics qui se négativent secondairement ou qui restent négatifs, la comparaison sera intéressante entre ces deux cas de biologie totalement négative avec une clinique particulièrement évocatrice, et cette autre observation où le séro-diagnostic reste négatif, tandis que l'hémoculture s'était révélée positive.

- Obs. N° 28 - SEL... Sylvain. En 1964, le début est brutal chez ce garçon de 5 ans : la fièvre est d'emblée à 40°, avec rachialgies, obnubilation, hématurie. Le diagnostic alors évoqué est celui de glomérulo-néphrite aigue devant l'association fièvre et hématurie. On note 6 800 blancs avec 51% de polynucléaires. Aux 5ème et 6ème jours, des hémocultures se révèlent positives, tandis que la coproculture rest négative au 12ème jour. Il est intéressant de noter que, dans cette typhoïde authentique (S-Typhi), le séro-diagnostic reste négatif aux 17ème jour et 24ème jour. Et si l'hémoculture n'avait pas été faite, ou du moins si elle avait été faite plus tardivement (auquel cas elle aurait pu être négative) le diagnostic de fièvre typhoïde ne se serait appuyé sur aucun argument biologique.

- Obs. N° 48 - BEU... François, en 1968, est âgé de 15 ans et demi quand il est hospitalisé au 5ème jour d'un syndrome fébrile : on note une température à 40°, avec un pouls dissocié, des céphalées, des vertiges, un tuphos léger, une splénomégalie, une leucopénie à 5 000 avec 68% de polynucléaires. Tout concourt à faire de cette maladie une fièvre typhoïde et, dès les prélèvemnts effectués, le traitement par le Chloramphénicol est débuté. Trois hémocultures sont effectuées au 5ème jour de la maladie : elles se révèleront négatives ; on sait cependant qu'il peut exister dans le premier septénaire environ 10% d'hémocultures négatives, même en l'absence d'un traitement antérieur spécifique.
Les coprocultures effectuées aux 7ème, 8ème et 15ème jours restent négatives, mais ceci ne permet en rien d'éliminer

.../...

le diagnostic.
Enfin,le séro-diagnostic a été pratiqué à deux reprises : au 8ème jour, où l'on sait qu'il peut être encore négatif ; au 15ème jour où par contre la négativité se comprend beaucoup moins aisément. Des raisons techniques semblent devoir être discutées à propos de cette négativité. Il eut certainement été souhaitable de refaire cet examen par la suite. Nous n'avons pas voulu construire de toutes pièces une fièvre typhoïde en excusant les uns après les autres les examens négatifs : nous avons seulement voulu montrer quelle en était leur limite. De toute façon le traitement institué par le Chloramphénicol a été rapidement efficace et l'évolution satisfaisante. Nous discuterons une autre observation assez semblable.

- Obs. N° 45 - DE LA BRE... Eric: En 1967 ce garçon a 12 ans. La fièvre est régulièrement ascendante pour atteindre 40° en une semaine tandis que l'on note des céphalées, une anorexie et une asthénie. La langue est saburrale. Il est prescrit une association antibiotique de Pénicilline-Streptomycine et devant la résistance de la fièvre à cette antibiothérapie l'hospitalisation est décidée. Nous sommes alors au 8ème jour de la maladie et le premier diagnostic évoqué est celui de fièvre typhoïde, d'autant que l'enfant toujours fébrile garde une langue saburrale et que l'examen révèle splénomégalie et taches rosées, tandis qu'une numération globulaire montre l'existence de 6 000 globules blancs dont 70% de polynucléaires : le diagnostic clinique ne fait aucun doute et letraitement est institué après les prélèvemnts bactériologiques usuels.

Une seule hémoculture sera effectuée au 8ème jour, et sera négative ; nous sommes au tout début du 2ème septénaire où 25% des hémocultures sont négatives. Une seule coproculture sera effectuée au 10ème jour, mais nous connaissons les limites de cet examen, surtout s'il n'est pas répété. Enfin, le séro-diagnostic a lui aussi été pratiqué au 8ème jour et, fait regrettable, n'a pu être répété par la suite. Nous ne sommes

.../...

pas surpris par cette négativité au 8ème jour : il aurait fallu refaire l'examen car le 8ème -10ème jour est le moment où l'hémoculture se négative volontiers, tandis que le séro-diagnostic n'est pas encore positif.

Donc trois observations intéressantes et erliées par le séro-diagnostic négatif :

- dans le premier cas, l'hémoculture apporte la preuve bactériologique alors que les séro-diagnostics des 17ème et 24ème jours sont négatifs. Nous pouvons nous en étonner.
- dans le deuxième cas, le séro-diagnostic est lui aussi négatif aux 8ème et 15ème jours, mais la clinique trop typique pour revenir sur un tel diagnostic : la technique d'examen est-elle en cause ?
- dans le troisième cas, là encore le diagnostic de fièvre typhoïde semble cliniquement irréfutable, mais le séro-diagnostic est négatif. Cependant il n'a été effectué qu'une seule fois et au 8ème jour, époque où le diagnostic biologique peut être en défaut à la limite de l'hémoculture positive et de la positivité du séro-diagnostic.

c/ Nous avons envisagé certains problèmes particuliers, <u>voyons maintenant les problèmes posés par le séro-diagnostic dans la majorité des observations</u>.

Dans le tableau ci-joint nous récapitulons tous les éléments fournis tant par le séro-diagnostic que par les autres éléments biologiques. Nous pouvons constater ainsi que le plus souvent le séro-diagnostic répond à ce que nous en attendions. Par contre, nous rediscuterons des problèmes de négativité d'emblée ou secondairement. Auparavant nous ne ferons que rappeler quelques éléments de base du séro-diagnostic.(4,28).

Nous savons en effet que le séro-diagnostic permet de titrer les anticorps somatiques O et les anticorps flagellaires H de façon séparée et d'en suivre l'évolution. Ainsi dans les

.../...

fièvres typhoparatyphiques les agglutinines O apparaissent vers le 8ème jour de la maladie, tandis que les agglutinines H apparaissent vers le 10ème - 12ème jour. Les agglutinines O disparaissent peu après la fin de la maladie, tandis que les agglutinines H peuvent persister à titre assez faible (1/100 à 1/200) pendant des mois, voire des années, témoins de l'affection passée.

Ainsi, si à la période d'état les agglutinines O et H sont simulténement élevées (les H le sont à un taux plus élevé que les O : par exemple, et respectivement à 1/600 et 1/200), au début de la maladie l'on peut constater uniquement l'existence d'agglutinines O : elles peuvent être, étant isolées, le témoin d'une fièvre typhoïde à son début, au 8ème - 10ème jour. Si un autre séro-diagnostic est pratiqué quelques jours plus tard on assistera alors à l'apparition des agglutinines H qui s'élèveront d'ailleurs à un taux supérieur à celui des agglutinines O.

Cependant l'existence d'agglutinines O isolées, sans agglutinines H, peut être le témoin d'affections à salmonelles ayant un antigène commun à salmonella typhi, mais un antigène H différent : dans ce cas, les salmonelles les plus fréquemment en cause, sont S-Entéridis, ce qui sera relativement facile à éliminer. Il en sera de même pour S-Typhi Murium si la suspension BO est seule agglutinée. On a signalé aussi dans le typhus exanthématique et dans le paludisme des séro-diagnostics TABC faussement positifs. (28).

Enfin, des agents pathogènes ayant des facteurs antigéniques communs avec ces salmonelles peuvent faire apparaître dans le sérum des agglutinines correspondantes ; ainsi pour le bacille de Mallassez et Vignal. De même, mais cela est beaucoup plus rare, des séro-diagnostis positifs peuvent à tort être rencontrés lors d'infections à Candida (là encore il s'agit d'une communauté de certains des facteurs antigéniques, avec le groupe C des salmonelles). Mais toutes ces parentés n'existent

.../...

en principe qu'avec les antigènes O ; la spécificité des antigènes H paraît beaucoup plus solide.

D'autres hypothèses de discussion peuvent être envisagées. Ainsi si seules des agglutinines H pour TAB sont notées, il s'agit de sujets ayant déjà reçu une vaccination antityphoparatyphique (cette éventualité est cependant maintenant fort rare). En effet, ces agglutinines H peuvent persister plusieurs années, et si malgré cette vaccination le sujet faisait une fièvre typhoïde, il y aurait une réapparition des agglutinines O tandis que le taux des agglutinines H réaugmenterait.

Un problème souvent posé depuis l'apparition de l'antibiothérapie spécifique par le Chloramphénicol est celui de la négativité d'emblée ou de la négativation du séro-diagnostic. En effet des malades qui ont été traités par le Chloramphénicol, associé ou non aux corticoïdes, peuvent avoir des agglutinines O, qui sont théoriquement le témoin de la maladie à son début, qui n'apparaissent pas. Cependant si les agglutinines O peuvent ne pas apparaître, les agglutinines H apparaissent toujours et sont en augmentation à deux examens successifs. (28,38).

Nous avons cependant évoqué la possibilité d'une absence totale d'apparition des anticorps, particulièrement dans une observation de fièvre typhoïde où le diagnostic bactériologique ne posait aucun problème par ailleurs. Peut-être pouvons-nous mettre en cause la technique elle-même du séro-diagnostic, mais rappelons que si plusieurs des séro-diagnostics pratiqués ont été déconcertants par l'absence d'apparition des anticorps flagellaires H et la durée éphémère des anticorps O, ces résultats ont été constatés à plusieurs reprises avec les antigènes du laboratoire et le propre germe du malade. S'agit-il d'une déficience de la production d'anticorps ou bien d'un défaut de l'antigène lui-même ? Les antibiotiques ont été sévèrement accusés d'empêcher la formation des anticorps O. Mais on constate souvent au laboratoire des salmonella typhi

.../...

immoboles ou peu mobiles au premier examen. Cette absence de flagelles ne pourrait-elle expliquer l'absence d'anticorps H ?

4/ La coproculture.

Bine qu'il s'agisse d'une maladie digestive, les résultats de la coproculture sont bien décevants dans la fièvre typhoïde. Cet examen a été pratiqué dans 56 cas donc près de 100% ; elle ne s'est révélée positive que 16 fois (28%). Les coprocultures n'ont peut-être pas été répétées assez fréquemment.

Dans deux observations la coproculture a été le seul examen biologique de certitude : il s'agissait de nourrissons hospitalisés pour gastro-entérite fébrile et pour lesquels le diagnostic ne put être effectué qu'à la suite d'une coproculture positive. Si la coproculture est un examen qui n'est pas d'une sécurité absolue, elle n'en présente pas moins un intérêt certain tant sur le plan du diagnostic que de la surveillance évolutive ; cette méthode est la seule valable dans la recherche de porteurs de germe : c'est un problème sur lequel nous reviendrons.

La coproculture est théoriquement positive pendant toute l'évolution alors que l'hémoculture l'est surtout au début de la maladie : ceci n'est vrai, naturellement, que chez des malades non soumis à des antibiotiques actifs. Sans entrer dans les détails, rappelons que les milieux sélectifs empêchent la prolifération de nombreux germes saprophytes intestinaux favorisant le développement des salmonelles qui sont éliminées dans les selles souvent en nombre restreint. Par ailleurs la nécessité de repiquages successifs explique le délai d'attente de 4 à 5 jours pour mener à son terme la recherche du bacille d'Eberth ou paratyphique dans les selles.

Insistons surtout sur le fait que la coproculture est la seule méthode qui permette d'affirmer qu'un sujet est

.../...

porteur de germe. Elle sera donc l'élément fondamental pour toute enquête épidémiologique, en particulier pour le dépistage de porteurs sains dans l'entourage d'un malade, mais aussi pour la surveillance d'un convalescent. Il faut cependant souligner que chez les porteurs de germe (qu'ils soient malades, convalescents ou porteurs sains) l'élimination de ces germes peut être intermittente, et en outre se fait en faible quantité : ceci pouvant expliquer la négativité de la coproculture malgré l'utilisation des milieux sélectifs et la nécessité de répéter plusieurs fois l'examen. (28)

5 / D'autres examens biologiques peuvent être pratiqués au cours de la fièvre typhoïde.

Relevons dans nos observations de nombreuses explorations biologiques : étude du liquide céphélo-rachidien, examen cyto-bactériologique ; insistons sur l'observation étudiée par ailleurs (VAL... N° 56) où a été pratiquée une biliculture. Cet examen a été motivé par la survenue d'une rechute un mois après l'arrêt d'un traitement par le Chloramphénicol donné à dose suffisante et pendant 25 jours. Chez cet enfant réhospitalisé pour rechute de fièvre typhoïde, rien n'évoquait particulièrement une localisation vésiculaire : cependant le fait même que la rechute existât, après un traitement bien conduit, devait faire rechercher une localisation profonde. Cet examen pratiqué 24 heures après l'hospitalisation, par tubage duodénal, s'avéra positif. Il permit aussi de suivre l'évolution et d'assister à la négativation de la biliculture dans les jours qui suivent l'installation du traitement.

.../...

TYPES BACTERIENS

On relève la prédominance de salmonella typhi qui est rencontré 34 fois (60%) contre 21 fois pour paratyphi B. Dans 2 cas, nous l'avons vu, le germe en cause n'a pu être déterminé.

Pour les Eberth et Para B, il a été effectué 11 fois une lysotypie complète à l'Institut Pasteur et dans 7 cas il s'agissait de salmonella typhi. Les salmonella typhi étaient 5 fois de biotype I, 2fois de biotype II. Dans tous les cas il s'agissait de lysotypes cosmopolites : (41)

- soit A ou E1 : cosmopolites à grande fréquence
- soit B2 ou F1 : cosmopolites à grands écarts de fréquence suivant les régions.
- Enfin, 1 fois un lysotype 42 à prédominance Nord-Africaine et Sicilienne.

Quand les antibiogrammes ont été pratiqués, ils ont toujours révélé la sensibilité du germe au Chloramphénicol et à l'Ampicilline. A la fin de ce travail, seront exposées des données récentes qui permettront, en fait, de corriger cette notion.

LE TRAITEMENT

Sur les 57 fièvres typhoïdes étudiées, l'agent responsable était : 34 fois S.Typhi, 21 fois Para B et dans 2 cas n'a pu être déterminé. Chaque fois qu'un antibiogramme a été pratiqué, le germe s'est toujours révélé sensible au chloramphénicol ou à l'ampicilline : nous n'avons donc eu aucun problème de résistance.

Nous envisagerons d'abord l'aspect thérapeutique à la lueur de nos observations avant de reprendre les indications thérapeutique en général et d'envisager la prophylaxie. Nous terminerons enfin sur un problème d'avenir : la résistance extra-chromosomique.

.
. .

Dans nos observations, le chloramphénicol a représenté le traitement quasi exclusif, puisqu'il a été utilisé 56 fois sur 57, à la dose moyenne de 5 cg/Kg, avec des extrêmes allant de 3 à 7 cg. L'installation du traitement a toujours été progressive, en commençant par 1 cg pour atteindre les 5 cg/Kg/24 h, en 4 jours ½ en moyenne. Dans quelques cas la dose maximum a été donnée d'emblée ; dans d'autres observations, la forme particulièrement sévère de la maladie a cependant conduit à une mise en train de la thérapeutique extrêmement prudente (en 8-10 jours). La durée moyenne du traitement a été de 16 jours ½, comprenant les 4 jours ½ d'installation progressive du traitement. L'apyrexie a été obtenue 7 fois spontanément avant que le diagnostic n'ait été affirmé. Mais dans tous les autres cas traités

.../...

par le chloramphénicol, l'apyrexie a été obtenue en moyenne en 4 jours avec des extrêmes allant de 1 à 10 jours. Il semble qu'elle ait été d'autant plus lente à survenir que le chloramphénicol a été institué plus prudemment.

Quant à l'ampicilline, il est difficile de tirer une conclusion de son emploi. Elle n'a été utilisée que 2 fois :

- dans une observation elle est utilisée d'emblée parce qu'il s'agit d'un nourrisson (BRI.. Didier) âgé de 4 mois. La dose utilisée est de 200 mg par Kg. Cette dose maximum a été atteinte en 6 jours. Le traitement a duré 25 jours mais nous n'avons pu juger de son action sur la chute thermique, déjà réalisée avant l'installation du traitement.

- dans une autre observation (VAL... J.Michel) l'ampicilline a été utilisée dans une rechute, 6 semaines après l'arrêt d'un traitement conduit de façon fort satisfaisante. C'est cette "apparente résistance" qui a fait préférer l'ampicilline d'autant plus qu'une biliculture s'est avérée positive venant ainsi expliquer par l'existence d'un foyer vésiculaire, la rechute. L'ampicilline est en effet bactéricide et s'élimine parfaitement par voie biliaire. La dose employée a été de 100mg par Kg (la dose maximum n'étant atteinte qu'au 6e jour) entraînant une apyrexie au 8e jour ; le traitement sera conduit pendant un total de 40 jours sans aucun incident. Il a été impossible de juger si l'apyrexie par l'ampicilline était plus longue à obtenir qu'avec le chloramphénicol (le double, selon certains écrits).

Quelques incidents et accidents ont pu être relévés en rapport semble-t-il avec la thérapeutique. Nous avons vu que les deux seules fois où l'ampicilline a pu être utilisée aucune complication n'a été à signaler. Quant aux malades traités par le chloramphénicol (la presque totalité) il n'a été relevé que peu d'incident, déjà notés à propos des complications.

.../...

Dans une observation en effet, une leuco-neutropénie a conduit à arrêter le traitement au 9e jour, le nombre des polynucléaires étant de 1 500 environ : aucune autre thérapeutique n'a alors pris le relai, mais cela serait maintenant une indication de l'ampicilline. Il faut signaler enfin dans quelques cas des efflorescences de taches rosées sous traitement et deux fois des hypotensions modérées 24-48 heures après le début du traitement.

Sans revenir sur les rechutes déjà évoquées par ailleurs, il faut répéter que les rechutes sont souvent le fait d'une thérapeutique insuffisante, qu'il s'agisse de la posologie ou de la durée du traitement. Si ce dernier a été satisfaisant, il faudra alors, avec une attention toute particulière, rechercher l'existence d'un foyer profond (vésiculaire, osseux).

.
. .

INDICATIONS THERAPEUTIQUES -

Diverses thérapeutiques sont actuellement possibles. Quels antibiotiques utiliser ? Le chloramphénicol est-il le seul antibiotique utilisable ou est-il déjà du passé?.., et s'il en est d'autres, peuvent-t-il malgré l'éventuel avantage d'une toxicité moindre être d'une efficacité comparable à celle du chloramphénicol.

Il faut nécessairement, sans vouloir reprendre toute la physiopathologie de la fièvre typhoïde qui a été si bien mise à jour par les travaux de Reilly, rappeler quelques notions (33).

En injectant de très faibles quantités de bacilles

.../...

d'Eberth ou de Para typhi B dans les ganglions mésentériques de différentes espèces, Reilly était parvenu à réaliser une fièvre typhoïde expérimentale, comprenant une période d'incubation, une période d'invasion, pendant laquelle les hémocultures étaient positives. Et si dans le sang la densité bactérienne est faible, il n'en est pas de même dans les ganglions mésentériques : ceux-ci sont tuméfiés et renferment une quantité de bacilles extrêmement importante.

Après avoir mis en évidence le rôle fondamentale des ganglions mésentériques, Reilly démontera le rôle du système neuro-végétatif : l'agent responsable n'était pas S. Typhi lui même, mais un de ses constituants : l'endotoxine. Il prouva de même que l'injection intraveineuse de fortes doses d'endotoxine pouvait réaliser des lésions digestives typhiques ; et par ailleurs qu'en injectant des doses extrêmement faibles d'endotoxine, cette injection étant faite au voisinage du nerf splanchnique gauche chez le lapin, il pouvait provoquer les lésions glanglionnaires mésentériques et intestinales typhiques. Il a donc été conclu que les lesions intestinales des fièvres typhoïdes étaient dues à l'atteinte du système neuro-végétatif mésentérique par la toxine libérée à proximité des ganglions lymphatiques et du mésentère. La toxine diffuse ensuite dans tout l'organisme, et dans le diencéphale, auquel cas est réalisé le tuphos. Ce bref rappel physiopathologique paraîtra cependant utile pour mieux envisager la thérapeutique, ses indications, sa posologie, sa méthode d'administration, ses incidents ou accidents.

On a ainsi constaté que la densité bactérienne dans le sang est faible. Les antibiotiques employés devront se trouver à concentration élevée dans le système lymphatique et en particulier dans les ganglions mésentériques. C'est ce que réalise le chloramphénicol lorsqu'il est administré par voie buccale : il est efficace car il réalise des concentrations lymphatiques élevées, les concentrations sanguines obtenues

.../...

étant secondaires.
Par contre, la streptomycine bien qu'efficace in vitro, sera inefficace in vivo : en effet, les taux lymphatiques seront très largement inférieurs (la moitié) aux taux sériques obtenus en cas de streptomycine administée à un typhique par voie musculaire.

Une autre conséquence majeure de ce rappel physiologique est qu'en raison du rôle primordial de l'endotoxine typhique dans le déterminisme des symptômes et des complications de la maladie, l'antibiotique ne peut être administrée à des doses trop massives et brutales. En 1933, Reilly et Coll. écrivaient déjà que "dans les formes graves de la maladie, chez les sujets profondément intoxiqués, une thérapeutique capable d'entraîner une lyse microbienne brutale risquerait d'être plus fâcheuse qu'utile." (30) (31).

Envisageons maintenant les antibiotiques à la disposition du clinicien et efforçons nous de savoir sur quel critère l'antibiotique sera choisi. Il faut rappeler que de nombreux antibiotiques sont actifs in vitro à l'égard des bacilles typhiques et paratyphiques, mais la plupart d'entre eux se révèlent inefficaces in vivo. Ce sont des antibiotiques incapables de modifier le cours de la maladie. S'ils stérilisent les hémocultures, ils ne peuvent donner une concentration lymphatique suffisante.

Seuls pourront être utilisés le chloramphénicol et ses dérivés, l'ampicilline et plus récemment (notre expérience en est bien limitée) le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Le Chloramphénicol : c'est l'antibiotique le plus ancien dans le traitement de la fièvre typhoïde, c'est encore le plus employé. Il est remarquablement actif. Il est bactériostatique et il doit ses qualités à ce que son administration par voie buccale (et seulement par cette voie) est suivie par une absorption par les vaisseaux chylifères intestinaux, ga-

.../...

gnant ainsi directement les ganglions mésentériques. A ce niveau la concentration y est importante, précoce, deux fois supérieure au taux sanguin. Les voies intraveineuse ou intramusculaire sont d'une très faible efficacité et donc à proscrire : ceci s'explique par l'inactivition par glycuroconjugaison que subit le chloramphénicol lors de son passage dans le foie. Dans tous les cas l'élimination biliaire se fait sous forme inactive, ce qui explique les échecs thérapeutiques en cas de localisation biliaire. Le chloramphénicol a un risque majeur : la toxicité hématologique, mais les accidents de grande aplasie sont très exceptionnels. Le plus souvent est notée une leuconeutropénie.

Le thiamphénicol est un dérivé du chloramphénicol où un radical méthyl sulfone remplace un groupement méta dans le but d'obtenir une toxicité moindre. S'il permet d'obtenir des concentrations biliaires et urinaires plus élevées que pour le chloramphénicol, il posséde une absorption digestive plus lente.

L'Ampicilline est utilisée depuis 1964. Elle est bactéricide et permet d'obtenir une concentration élevée des taux lymphatiques et d'autre part une forte concentration biliaire qui en fait une excellente thérapeutique des localisations biliaires. Son efficacité semble comparable à celle du chloramphénicol, mais sans les risuqes de toxicité hématologique. Un autre avantage est l'obtention d'un taux lymphatiques élevé même en cas d'administration parentérale.

Nous ne ferons qu'évoquer enfin le triméthoprime-sulfaméthoxazole bien peu employé jusqu'alors en France dans le traitement de la fièvre typhoïde. Cette thérapeutique semble cependant avoir été utilisée dans d'autres pays, mais l'expérience de cette thérapeutique dans la fièvre typhoïde semble encore incertaine (7) (24)

Quel antibiotique choisir ? Est-il utile de faire un antibiogramme pour le choix de l'antibiotique ? Il est certain

.../...

que la sensibilité in vitro, nous l'avons vu, n'est pas superposable à la sensibilité in vivo. D'autre part, si jusqu'alors l'antibiogramme s'avérait le plus souvent inutile, sachant l'absence de résistance au chloramphénicol ou à l'ampicilline, depuis l'apparition récente d'épidémies à germes résistants, il devient indispensable de typer les germes et d'effectuer une étude de leur sensibilité aux antibiotiques. Cependant l'isolement de ces souches résistantes au chloramphénicol ou à d'autres antibiotiques reste encore tout à fait exceptionnel. (35) (36)

Le plus souvent la préférence est conservée au chloramphénicol à la dose habituelle de 5 cg par Kg en débutant par un cg pour atteindre la dose maximum de 5 cg, en augmentant de 1 cg par 24 h. En se référant au phénomène de Reilly et aux accidents de Lyse microbienne, il est donc d'usage que l'installation de la thérapeutique soit d'autant plus prudente que la forme sera plus sévère. Le chloramphénicol est resté dans cette étude la thérapeutique de choix et cette place semble totalement justifiée. La thérapeutique instituée et l'apyrexie obtenue, le traitement devra être poursuivi 15 jours environ. Naturellement il faudra surveiller le pouls et la tension artérielle au moment de l'installation du traitement : un chute tensionnelle pouvant être en effet, par sa gravité, une indication à la suspension provisoire du traitement. Mais cette éventualité est bien rare chez l'enfant. De même une surveillance hématologique particulièrement soigneuse sera la règle.

L'ampicilline enfin dont il a déjà été étudié la remarquable efficacité. Il faut cependant signaler que dans les formes graves avec imprégnation endotoxinique sévère, l'action de l'ampicilline semble certainement moins spectaculaire que celle du chloramphénicol. C'est pourquoi de nombreux auteurs préfèrent rester fidèles à ce dernier en présence d'une fièvre typhoïde sévère. Un autre arguement en faveur du chloramphénicol est l'obtention de l'apyrexie semble-t-il plus rapide avec celui-ci qu'avec l'ampicilline. Sur le plan bac-

.../...

tériologique il y a peu d'arguments en faveur d'un antibiotique plutôt que d'un autre. Cependant l'ampicilline doit certainement être préférée dans certaines circonstances : (Bastin) (3)

- Outre la femme enceinte

- Lorsque la eluco-neutropénie est importante, que celle-ci survienne avant tout traitement ou après le début d'un traitement par le chloramphénicol. Certes dans cette leuco-neutropénie il est souvent difficile d'affirmer ce qui revient aux manisfestations endotoxiniques elles-mêmes et ce qui revient à la thérapeutique. De toutes façons, la thérapeutique par le chloramphénicol doit être arrêtée ou interdite et remplacée par l'ampicilline, quand le nombre des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500.

- Echec du chloramphénicol et résistance : en remarquant que ces résistances au chloramphénicol étaient exceptionnelles, limitées au Para B, jamais à l'Eberth jusqu'à ces derniers mois. En fait l'insuffisance thérapeutique est souvent la cause première de "résistance".

- Infection des voies biliaires. Le recours à l'ampicilline dans les cholécystites typhiques est pleinement justifié, du fait de la concentration très élevée de l'ampicilline dans les voies biliaires. En effet, du fait de la glycuroconjugaison, le chloramphénicol se trouve inactivé au niveau du foie, ce qui n'est pas le cas de l'ampicilline qui subit par ailleurs un cycle entéro-hépatique, qui contribue à renforcer son intérêt dans les cholécystites typhiques. (11)
L'indication de l'ampicilline peut se discuter, soit d'emblée au cours de la phase aigue de la maladie, soit au décours d'une fièvre typhoïde très correctement traitée par le chloramphénicol: la recherche d'un foyer profond, biliaire, en particulier devra en effet être effectuée.

- L'ampicilline garde toutes ses indications dans les complications, en fait exceptionnelles, telles que les spondylites. Les vertus bactérioides de l'ampicilline seront un arguement pour rejeter le chloramphénicol seulement bactério-

.../...

statique et de faible concentration sérique. Enfin l'ampicilline peut être préférée au chloramphénicol quand la voie buccale est impossible quelle qu'en soit la cause : vomissements incoercibles, tuphos profond. Il faut rappeler en effet qu'à l'opposé du chloramphénicol l'ampicilline est active, que la voie d'administration soit buccale ou parentérale. Dernier intérêt de l'ampicilline : le traitemant des porteurs sains de germes. (34,40)

Chez l'enfant la posologie est de 100 à 200 mg par Kg de poids et par 24 h. La durée du traitement est de 15 jours après l'apyrexie et de 40 jours en cas de localisation biliaire profonde suppurée.

Les autres éléments de la thérapeutique sont naturellement les mesures hygièno-diététiques bien connues : repos au lit, alimentation liquide ou semi-liquide avec apport calorique suffisant, et reprise de l'alimentation solide progressivement dès la disparition de la fièvre et des troubles digestifs. Il n'existe pas d'indications pour des médications adjuvantes telle que la corticothérapie. Celle-ci a pu être préconisée dans les formes encéphalitiques.
Dans les formes sévères,il faut insister sur la nécessité d'une thérapeutique très prudente, sur l'inutilité des corticoïdes et sur l'intérêt éventuel de la chlorpromazine quand les manifestation encéphalitiques sont importantes.

Le traitement des complications a déjà été évoqué. Si compenser les hémorragies intestinales par des apports de sang ne souffre aucune discussion, par contre, les éventuelles indications chirurgicales sont bien difficiles à poser. Et dans de nombreux cas des abdomens en état pré perforatif demandent une surveillance étroite médico-chirurgicale accompagnée de soins dé réanimation. Les complications intestinales doivent de toutes façons conduire à la prudence thérapeutique. Les cholécystites justifient un traitement par l'ampicilline.

Un problème particulier est posé par les porteurs sains du germe. Dans une étude déjà ancienne (Simon 1966)

.../...

l'auteur a suivi, pendant plus de 3 ans, 15 porteurs asymptomatiques de salmonella typhi. Chez 11 d'entre eux la présence de salmonelle est mise en évidence dans les voies biliaires. Ils reçoivent de fortes doses d'ampicilline pendant un mois. Au cours de ce traitement les coprocultures se négativent rapidement ; chez 13 patients examinés régulièrement pendant 4 ans les selles restent négatives. Un seul excrète à nouveau des salmonelles dès l'arrêt du traitement. (2) (12) (34)
Donc l'ampicilline constitue le moyen efficace d'éliminer les salmonelles chez les porteurs de germe. Moyen efficace certes, mais pas toujours suffisant puisque dans de rares cas il faut avoir recours à la cholécystectomie : c'est le cas où plusieurs cures de cet antibiotique n'ont pu empêcher la récidive. La cholécystectomie est indiquée, encadrée par un traitement d'ampicilline pré et post opératoire. (11,17)

.
. .

Quelle doit être la prophylaxie de cette maladie apparemment disparue de nos préoccupation ? Il a été tenté d'en prouver sa réalité quotidienne. C'est une maladie à déclaration obligatoire (n° 1...) imposant isolement, désinfection complète . A partir de la guérison clinique du malade son éviction scolaire cessera légalement quand deux coprocultures seront négatives à une semaine d'intervalle. Il ne sera pas utile de revenir sur les problèmes difficiles que posant les porteurs sains de germe. Quant aux mesures d'hygiène générale, elles se posent peu dans nos pays dits développés ; par contre, dans les pays sous-développés ou en voie de développement et où l'hygiène est bien souvent défaillante le problème de la fièvre typhoïde se pose parfois de façon aigue.

La vaccination antitypho paratyphique n'est pas obligatoire en France sauf à quelques rares exceptions : personnel militaire , médical ou infirmier, ou selon la loi dans des zones menacées par des épidémies. (18) (29)

.../...

La vaccination est donc rare chez l'enfant comme chez l'adulte. Dans la série d'observations étudiées, aucun enfant n'était vacciné sauf un qui avait été vacciné régulièrement cinq ans aupravant. De toutes façons la notion de vaccination ne se pose pratiquement plus. Sur le plan individuel il faut rappeler que le vaccin T.A.B. de l'Institut Pasteur renferme pour un ml :

- 750 millions de bacilles d'Eberth,
- 200 millions de bacilles Paratyphiques A,
- 500 millions de bacilles Paratyphiques B,

ceux-ci ont été tués par la chaleur.
En pratique cette vaccination a une mauvaise réputation car douloureuse et entraînant parfois des réactions fébriles importantes avec malaise et douleurs locales. Les accidents sont exceptionnels ; ceux-ci, en particulier rénaux, peuvent cependant survenir, justifiant le respect de certaines contre indications néphropathies, affections allergiques, tares viscérales sévères, diabète etc... En pratique la vaccination est réalisée par trois injections à 10 jours d'intervalle ; hormis les cas cités précédemment, cette vaccination est tombée en désuétude du fait de l'efficacité thérapeutique.

RESISTANCE EXTRA CHROMOSOMIQUE DES GERMES AUX ANTIBIOTIQUES

La dernière partie de notre travail sera consacrée aux problèmes de la résistance des germes aux antibiotiques et tout particulièrement à ceux posés, à la suite de la récente épidémie du MEXIQUE, par la résistance extra chromosomique. Avant d'aborder le sujet sur le plan pratique, un court rappel théorique sera nécessaire.

Selon la qualité du support physique de l'information, la résistance des germes aux antibiotiques peut s'effectuer selon deux modes distincts : (10,13)

.../...

- chromosomique,
- extra chromosomique.

La résistance extra chromosomique est due à la présence, dans la bactérie-hôte, d'un ou plusieurs "plasmides de résistance" ou "facteur de résistance" ou "facteur R". Il s'agit de molécules d'A.D.N. bicaténaires présentant des analogies structurales et fonctionnelles avec le chromosome bactérien.

Cependant la taille de ces réplicons (unité de réplication) est beaucoup plus petite que celle du chromosome (approximativement entre 1% et 1‰), leur perte (par ségrégation spontanée ou après action d'agent "curant") est irréversible ; en général, leur présence n'est pas nécessaire à la vie de la bactérie : en effet les plasmides contrôlent des propriétés qui ne sont pas indispensables, mais qui peuvent conférer à la bactérie-hôte un avantage sélectif important dans des conditions déterminées.

Fréquemment, notamment chez les entérobactéries, une telle structure est infectieuse, c'est-à-dire transférable par conjugaison, in vitro et in vivo, d'une bactérie à une autre (d'espèce identique ou différente).

Les plasmides de résistance gouvernent, entre autres propriétés, la résistance à de nombreux antibiotiques. Le nombre des produits impliqués varie de un à une dizaine ou plus : soit, par exemple, l'ensemble des B-lactamines (pénicillines et céphalosporines naturelles et semi-synthétiques), l'ensemble des aminosides (streptomycine, néomycine, gentamycine, etc...), les tétracyclines (y-compris, parfois, la minocydine), le chloramphénicol, les sulfamides et la triméthroprime.

Les mécanismes biochimiques de ces résistances sont spécifiques. Néanmoins, un même antibiotique peut être inactivé par des mécanismes différents et une même bactérie peut héberger plusieurs mécanismes de résistance, identiques ou différents, à un produit donné.

L'importance de la résistance extra chromosomique est due au fait que :

- Elle peut intéresser d'emblée plusieurs antibiotiques appartenant à des familles distinctes,
- Elle est infectieuse.

Ces propriétés sont capables de conférer à la bactérie-hôte,

.../...

dans certaines conditions d'environnement, un important avantage écologique ; elles peuvent notamment rendre compte, dans une large mesure, de la rapide évolution observée chez les bactéries depuis l'emploi de doses massives d'antibitotiques à des fins thérapeutiques ou autres.

Depuis 1960, des cas isolés de fièvres typhoïdes ont été relevées aux INDES par Murti, Rajyalakshmi et Bhaskarau (1962) et au NIGERIA par Njoku Obi et Njoku Obi (1965) dans lesquelles les souches de S.Typhi étaient résistantes au chloramphénicol et capables d'inactiver cet antibiotique. (1)
En EUROPE, trois cas de paratyphi B ont été relevés avecun facteur R transférable en 1965-1966 (Chabbert et Baudens). En ALLEMAGNE, deux souches ont été isolées par Lubeck (1967 b) et en GRECE Kontomichalou (1967 b) trouva neuf souches : trois de chacune des espèces suivantes : S.Typhi, S.para A, S.para B. Toutes ces souches, à l'exception de deux, ont été isolées dans des selles. (8) (9)
En AFRIQUE du NORD, où S.Typhi est à l'état endémique, aucune souche résistante au chloramphénicol n'a été relevée, mais des facteurs R de résistance ont été fréquemment rencontrés chez d'autres entérobactéries.

Ainsi donc, depuis une vingtaine d'années, des souches résistantes au chloramphénicol ont été rapportées, sorties de cas isolés. Cependant, aucun cas d'épidémie déterminée par des souches polyrésistantes n'a été relevé jusqu'en 1972 où une telle épidémie survint au MEXIQUE : il s'agissait d'une souche S.Typhi, vi dégradée, résistance à chloramphénicol, streptomycine, sulfamides et tétracyclines.

Les différentes souches isolées dans le monde ont été étudiées ; certaines étaient seulement résistantes au chloramphénicol, tandis que d'autres (KOWEIT 1967) étaient résistantes ACT (Ampicilline - Chloramphénicol - Tétracycline). Selon la classification des facteurs R de résistance, l'ACT est probablement issu d'un germe intestinal non pathogène, tel que E Coli, qui peut très bien avoir été courant à KOWEIT durant la période pendant laquelle les souches de S.Typhi (au nombre de trois) ont été relevées.

.../...

En 1969, une souche de S.Typhi a été isolée d'un malade probablement infecté en ESPAGNE. La souche était résistante à : Chloramphénicol - Streptomycine -Sulfamide (C-S-Su). Les résistances étaient transférées en bloc à basse fréquence (environ 10^{-4}) dans E-Coli K12 et ensuite seulement à 10^{-6} dans les types Vi A et C_I de S.Typhi. En dépit de ces transferts à basse fréquence, le facteur de résistance C-S-Su est très stable, aussi bien dans l'hôte d'origine S.Typhi que dans les souches A et C_I auxquelles il est transféré.

Tels étaient les éléments connus sur la résistance extra chromosomique jusqu'en 1972 : les incidents décrits pouvent alors apparaître comme mineurs et aucune notion n'existait que ces souches résistantes puissent être à l'origine d'épidémie. (14) (15) (39)

En 1972, survint donc au MEXIQUE une épidémie de fièvre typhoïde : la souche en cause était S.Typhi, porteuse d'un facteur de transfert avec la résistance C-S-Su.T. La C.M.I. du chloramphénicol pour les souches mexicaines est d'environ 150 µg/ml (au lieu de 1 à 3 µg/ml) Ce facteur de résistance R passe de S.Typhi résistant à la fréquence 10^{-4} à E-Coli K12 et, de ce dernier, au type Vi.A. de S.Typhi à la fréquence 10^{-6}. A l'origine, ce facteur de résistance avait probablement été S.dysenteriae qui sévissait selon un mode panendémique en AMERIQUE CENTRALE en 1968-1970 et qui possédait le même type de résitance.(1)(21)

De cette étude ressort la notion que la résistance au chloramphénicol peut apparaître de temps en temps comme le résultat: (1)

- soit d'une mutation, c'est la résistance chromosomique qui donne généralement issue à des bactéries dégénérées,
- soit d'une acquisition d'un facteur R : c'est la résistance extra chromosomique.

L'épidémie mexicaine est la première apparition d'une souche épidémique résistante ; mais, pour qu'une telle éventualité puisse survenir, deux conditions doivent être réunies :

- Il faut d'abord que la fièvre typhoïde soit une maladie courante afin que le germe soit fréquemment rencontré dans l'intestin humain,
- Il faut aussi que le chloramphénicol soit utilisé de façon inconsidérée, favorisant ainsi la survenue de facteur R.

.../...

Ces deux conditions sont satisfaites au MEXIQUE ; c'est en effet un pays à relativement haute fréquence de fièvre typhoïde ; en outre, le chloramphénicol est non seulement très largement utilisé par le corps médical, mais peut être acheté facilement par le public.

A la suite de cette épidémie, de nombreux malades atteints par ces souches résistantes répondaient faiblement au traitement par le chloramphénicol et nécessitèrent l'usage d'autres antibiotiques, notamment l'Ampicilline. Cependant, si dans cette épidémie la faible réponse du chloramphénicol n'est pas surprenante, si l'ampicilline, à laquelle la souche mexicaine était sensible in vitro, a pu donc être préconisée, elle n'en a pas moins apporté des déceptions dans le traitement en général de la fièvre typhoïde (Anderson) ; et il serait une erreur de considérer cet antibiotique comme autre chose qu'un médicament de seconde ligne.

Il faut donc conclure sur le faible risque de survenue de telles résistances en FRANCE. Cependant, des épidémies déterminées par de tels germes, à une échelle suffisamment grande dans des pays à haute fréquence de fièvre typhoïde, peuvent éventuellement s'étendre à d'autres pays et, de toutes façons, la possibilité de porteurs sains de germe de ces souches importées ne doit pas être sous-estimée. Le chloramphénicol doit rester l'antibiotique de choix de la fièvre typhoïde. Il faut rappeler qu'il ne gardera son efficacité que si son usage n'est pas inconsidéré et s'il est seulement réservé aux maladies sérieuses.

CONCLUSIONS

Une série de 57 cas de fièvre typhoïde a été étudiée chez l'enfant dans un service de Pédiatrie générale, du 1er Janvier 1960 au 1er Octobre 1972. A partir de là et en référence aux données de la littérature, nous soulignons les points suivants

1°/ La maladie est encore incontestablement fréquente bien qu'en diminution. Elle atteint les enfants quel que soit leur âge, et même le nourrisson. Il faudra y penser d'autant qu'à cet âge, la symptomatologie est souvent trompeuse. Si le plus souvent la maladie a été contractée en France et plus spécialement dans la région parisienne, les pays étrangers du pourtour méditerranéen ont représenté 20% des observations. La multiplication des voyages permet en effet aux enfants comme aux adultes de contracter la maladie plus facilement. En France comme dans la majorité des pays à hygiène relativement développée la maladie est en voie de disparition ; la fièvre typhoïde se présente sous forme de cas isolés et sporadiques, jamais de grandes épidémies, mais cependant des épidémies restreintes peuvent éclater.

2°/ Le mode de début est bien différent de celui de l'adulte ; il est fébrile, mais atteint le plus souvent 40° en moins de 4 jours donc début plus rapide, accompagné du cortège clinique habituel. Cependant le tuphos n'est pas très fréquent, tandis que la dissociation du pouls n'est que rarement notée(10%).

Le diagnostic n'a été porté ou évoqué par le premier médecin ayant examiné l'enfant que dans 18 cas sur 57. Le début en effet a pu être trompeur, qu'il simule une urgence chirurgicale, qu'il prenne l'aspect d'une fièvre isolée inexpliquée, qu'il simule une infection urinaire ou une pneumopathie. Nous insistons particulièrement sur les débuts atypiques chez le nourrisson, pouvant simuler une gastro-entérite d'allure banale : mais l'attention sera attirée par le caractère sanglant des selles, par l'abattement très particulier, de toute façon par la persistance des signes malgré la Colistine per os.

.../...

3°/ Tous ces signes cliniques ont été retrouvés à la période d'état. Et si dans les 2/3 des observations la fièvre est en plateau, elle peut cependant dans 35% des cas être oscillante et irrégulière. Les signes les plus constamment retrouvés sont, certes la diarrhée, mais aussi la constipation. Dans la moitié des cas, les taches rosées et la splénomégalie sont signalées, ainsi que la langue saburrale (1/3 des cas). L'asthénie, l'abattement sont très fréquents, le tuphos beaucoup plus rare. Il en est de même des signes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies) qui n'ont été notés que cinq fois.

4°/ L'étude de l'évolution et des complications à montré que la maladie évoluant simplement, le plus souvent sous Chloramphénicol, dans 80% des cas. Dans les 20% restants, complications ou incidents mineurs vinrent émailler l'évolution. Aucun décès cependant n'a été à déplorer.

Les complications intestinales ont été les plus fréquentes (8 observations) ; qu'il s'agisse de meloena, de syndrome préperforatifs (plus particulièrement dans les typhoïdes à salmonella typhi) ou de formes à début appendiculaire.

Les complications encéphalitiques sont rares dans cette étude . Quatre cas de tuphos intense pouvant être considérés comme la manifestation mineure de l'encéphalite typhique. Dans ces quatre observations, le germe responsable était salmonella typhi.

Rares ont été les complications cardio-vasculaires : une myocardite a été notée dans une forme sévère de la maladie.

Les rechutes ont été exceptionnelles quand le traitement a été correctement appliqué. Il faut alors insister sur la nécessité de rechercher une localisation suppurée ou profonde expliquant cette rechute. On rappellera la nécessité de se servir du Chloramphénicol à bon escient et à posologie correcte.

Les autres complications : déshydratations, leuconeutropénie, rénales ou urinaires ont été évoquées. Aucune n'a été particulièrement inquiétante. Quant aux complications en rapport avec la thérapeutique, elles ont été exceptionnelles : il faut y voir vraisemblablement le fruit d'une thérapeutique prudente.

.../...

Une complication particulière dans une forme sévère à salmonella typhi a retenu notre attention : dans un contexte de tuphos très sévère, une hyponatrémie majeure avec natriurie conservée a été notée, nous posant de difficiles problèmes thérapeutiques. Nous avons rattaché cette complication à une probable hypersécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

5°/ Etude biologique. De cette série d'observations ont été retirés tous les cas n'apportant pas de certitude biologique, même si la clinique permettait d'évoquer le diagnostic. Nous n'en avons conservé que deux où la symptomatologie clinique semblait irréfutable malgré la négativité de la recherche bactériologique : ceci nous permettra de mieux discuter les résultats du diagnostic biologique.

Certes, leucopénie ou plutôt absence d'hyperleucocytose, anémie, même en l'absence de complication hémorragique, ont été signalées. Insistons plutôt sur la thrombopénie (inférieure à 50 000 plaquettes) rencontrée dans deux observations où salmonella typhi était responsable d'une forme sévère : cela mérite d'être souligné.

Les résultats d'hémoculture ont été conformes à ce qu'il fallait en attendre : d'autant plus souvent positifs que pratiqués plus tôt dans l'évolution de la maladie.

Les résultats de séro-diagnostic, parfois paradoxalement négatifs, ont permis d'en discuter les limites. Théoriquement, si les anticorps O peuvent ne pas apparaître, les anticorps H sont obligatoires au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons cependant estimé que cette affirmation bien classique méritait parfois d'être discutée.

La coproculture n'est pas un examen d'une grande sécurité pour le diagnostic : sa négativité est fréquente et elle doit être régulièrement répétée; elle ne s'est révélée positive que dans 28% des observations. C'est cependant un élément indispensable pour la surveillance et le dépistage des porteurs sains de germe.

Parmi les autres examens biologiques et bactériologiques, retenons la biliculture que nous avons pratiquée une fois dans

.../...

une rechute : elle s'est révélée positive objectivant une localisation biliaire.

6°/ Les germes en cause étaient 34 fois salmonella typhi pour 21 para B. Chaque fois que les germes ont été typés par l'Institut Pasteur, il s'agissait de lysotypes cosmopolites à grands écarts de fréquence suivant les régions.

7° / Le traitement utilisé dans la quasi totalité des cas a été le Chloramphénicol, avec succès dans tous les cas sauf une rechute en rapport avec une posologie insuffisante et une autre rechute due à une localisation biliaire. La posologie moyenne a été de 4,5 à 5cg/kg/24h pendant une moyenne de 16,5 jours. L'apyrexie était obtenue en 4,5 jours. Nous n'avons utilisé l'Ampicilline que deux fois: d'emblée dans une observation, chez un nourrisson de quatre mois, où la posologie était de 200mg/kg ; dans l'autre cas, celui de la rechute avec localisation biliaire où l'Ampicilline fut utilisée à 100mg/kg.

Nous concluons en rappelant que le Chloramphénicol reste l'antibiotique semblant le plus efficace, surtout dans les formes sévères, quand il est prescrit avec prudence. C'est cet antibiotique qui nous paraît être l'antibiotique à prescrire en premier lieu malgré les risques hématologiques en fait mineurs.

L'Ampicilline dependant a de nombreuses indications : dans les formes récidivantes, les localisations biliaires et osseuses, quand la leucopénie est importante, enfin dans les échecs, mais ils sont exceptionnels, du Chloramphénicol. Rappelons que l'Ampicilline est fort utile quand la voie buccale est impossible (du fait du tuphos intense ou de vomissements incoercibles). En effet, si le Chloramphénicol n'est actif que par voie buccale, l'Ampicilline est active tant par l'une que par l'autre voie.

8°/ Ce travail ne pouvait se terminer sans évoquer les redoutables problèmes que posent les résistances de germe aux antibiotiques et en particulier l'importance de la résistance extra chromosomique : la survenue récente, début 1972, au Mexique, d'une vaste épidémie à salmonella typhi hébergeant un plasmide ou facteur de résistance est intéressante tant du point de vue théorique que pratique : il s'agissait pour la première fois d'une épidémie à salmonella typhi résistant au Chloramphénicol.

1. - ANDERSON E.S., SMITH H.R. : Chloramphénicol resistance in the typhoid bacillus - Brit. Med. Jour. 5 Aug 1972.

2. - BASTIN R. et B. DUPONT : Porteurs de Salmonelles - Rev. Prat. 1972-22-27 (3713-3723)

3. - BASTIN R., VILDE J.L. : Ampicilline et fièvre typhoïde - 11ème Symposium Bristol-Evian 1970

4. - BASTIN R., FROTTIER J. : Les embuches du séro-diagnostic : acquisitions médicales récentes (journées médicales annuelles de Broussais - La Charité) - PARIS, l'expansion scientifique française, 1968, p. 225

5. - BRISTISH MEDICAL JOURNAL : Salmonella Typhi resistant to chloramphenicol - 5 Aug. 1972 - 306-307

6. - BLANCHARD J.C., SCAVIZZI M., LE GOC P., LEDERER C., Identification rapide des Salmonelles dans les selles par immunofluorescence au cours d'épidémies - Ann. ped. 1967 - 43, 2257, 579.

7. - BRODIE J., Mc QUEEN I.A., LIVINGSTONE D. : Effect of trimethroprime Sulfamethoxazol on typhoid and salmonella carriers- Brit. Mad? Jour. 1970-3-318.319

8. - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G. and BOUANCHAND D.H. - Médical aspects of transferable drug resistance. Ciba foundation Symposium on bacterial episomes and plasmides - 1969 - pp. 227-239

9. - CHABBERT Y.A. and BAUDENS J.G. : Transmissible resistance to six groups of antibiotics in salmonella infections. 1966 Americain Society for microbiology.

10. - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G., BOUANCHAND D.H. : résistance extra chromosomique chez les entéro-bactéries et staphylocoques. Path et Biol - 1967, 15, 1173

11. - CHABBERT Y.A. et ACAR J.F.: Le problème de la persistance bactérienne dans les infections vásiculaires - Méd. et Hygiène 1965, 23, 828, 830

12. - CHRISTIE A.B. - Treatment of typhoid carriers with ampicillin- Brit. Medic. Journal 1 - 1609 - 1614, 1964.

13. - COURVALIN P. - Communication personnelle sur la résistance extra chromosomique dans la fièvre typhoïde - Institut PASTEUR PARIS - fév. 1973.

14. - CENTER FOR DISEASE CONTROL WEEKLY REPORT (1972.a) - Morbidity and mortality - 21, 177.

15. - CENTER FOR DISEASE CONTROL WEEKLY REPORT (1972.b) - Morbidity and mortality - 21,193.

16. - DI MICHELE A., DE CAPUA F. : l'attuale decorso della febbre tifoide nell'infanzia - Minervia pediatrica 1966 - 877, 880

17. - DINBAR A., ALTMANN G. and TULCINSKY D.B. : The treatments of chronic biliary salmonella carriers - Am. J. Med. 1969, 47 n° 2, 236 - 242.

18. - FROTTIER J. - La fièvre typhoïde - Cahiers du Collège de Médecine 1969, 10(2), 77-92.

19. - GANGAROSA E.J., BENNET J.U., WYATT C., PIERCE P.E., An epidemic associated episome - The journal of infection diseasss, 126, n° 2, Aug. 1972, 216-218.

20. - GALLOWAY H., CLARK N.S., BLACHAUM - Paediatric aspects of the aberdeen typhoid outbreak - Arch. Dis. Children - 1966, 41,63

21. - JAMA, June 26, 1972, 220, n° 13 - 1665.1966 - PHS - Warms of Mexico typhoid, offers tipes.

22. - KOSTIC A. : Le problème des fièvres typhoïdes à séro-diagnostic négatif - Presse médicale - 1963, 71, 2489.

23. - KAPLAN M. et BERNHEIM R. - Etude de 50 cas de fièvres typhoïdes et de fièvres para-typhoïdes B, observées de 1957 à 1960 dans un service de pédiatrie parisien - Semaine des Hôpi. 1960 - 2035, 2044.

24. - KINKUGBE A., LEWIS E.A., MONTEFIORE D., OKUBADEJO O.A.- Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid - Bristish Med. Jour. 21 Sept. 68, 3.721.722

25. - LAPLANE R., PECHERE J.C. : La fièvre typhoïde 526-626 in - Maladies infectieuses - PARIS - Editions Médicales - Flammarion 1966.

26. - LAPLANE R. - Les hémorragies de la fièvre typhoïde - Pathogénie - Rôle du système nerveux ~~végétatif~~ - Thèse - PARIS1936.

27. - LASFARGUES G., VILDE J.L. : Traitement des fièvres typhoïdes et des salmonelloses digestives - Problèmes actuels - Vie Méd. 1967, 48, 879.

28. - LEMINOR L. : Les entérobactéries.

29. - MONSALLIER J.F., LAGIER G. : La vaccination antitypho-paratyphique. Press. Med. 1967,75,1829.

30. - MARIE-LOUISE C., LAPRESLE C. : Traitement actuel des fièvres typhoïdes - Rev. Prat. 1969, 19, 2017.20.25

31. - MOLLARET P., REILLY J., BASTIN R. et TOURNIER P. : Accidents de traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par le chloramphénicol (chloramycétine). A propos d'une première statistique de 100 cas - Bull. et Mem. de la Soc. Méd. Hôp. PARIS 1950 - 66,85.

32. - ORSINI A., LOUCHET E., RAYNAUD C., BOYER G. et FOSSAT P.; Le pronostic actuel de la fièvre typhoïde de l'enfant - Pédiatrie - 1966 - XXI, n° 6, 645 à 657.

33. - REILLY J., RIVALIER E., COMPAGNON A., LAPLANERR. DUBUIT H. : Sur la pathogénie de la dothienenterie : la fièvre typhoïde expérimentale - Ann. Méd. 1935, 37,182.

34. - SIMON Harold J., M.D., PH.D. and MILLER Raymond C., M.D., M.P.H. Ampicillin in the treatment of chronic typhoïd carriers. The New Engl. Journal of Medec. (14 av. 1966 - 274 - N° 15 - 807, 815).

35. - SLEET R.A. SANGSTER G., MURDOCH J. Mc.C. : Comparaison of ampicillin and chloramphénicol in treatment of paratyphoid fever - Brit. Med. Journ. 1964-1-148, 150.

36. - SANDERS W.L. : Treatment of typhoid fever. A comparative trial of ampicillin and chloramaphenicol - Brit. Mad. Journ. 1965, 2, 1226.

37. - SMITH : SAlmonella with transferable drug resistance - New Engl. Jour. Med. 1966 - 275, 626.

38. - VINCENT P., HUMBERT G. : Comment interpréter le séro-diagnostic de Widal - Gaz. Med. France. 1969 - 76 n°14, 2891, 2901.

39. - VASQUEZ V., CALDERON E., RODRIGUEZ R.S. : Chloramphénicol resistants strains of Salmonella typhosa - The New Engl. Jour. Med. June I, 1972 - 1220.

40. - VILDE J.L. et ROBIN M. : Traitement des porteurs sains de germes - Gaz. Med. France - Tome 79 - N°35 - 17.XI.1972 - 6335, 6342.

41. - VIEU J.F., TOUCASM., DIVERNEAU G., KLEIN B. : Epidémiologie de la fièvre typhoïde et écologie de S.typhi. Med et Mal. Inf. 1972-2-11.403-408